



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

Trabalho submetido por
Inês Cardoso Coelho Ferreira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Silva Marques

Outubro de 2013



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**MANIFESTAÇÕES ORAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO**

Trabalho submetido por

Inês Cardoso Coelho Ferreira

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Professor Doutor José Silva Marques

Outubro de 2013

AGRADECIMENTOS

A todos os que contribuíram ou motivaram a realização deste trabalho, nomeadamente:

Ao Professor Doutor José Silva Marques pela disponibilidade demonstrada, pela sua orientação, contributo e sugestões ao longo de todo o trabalho.

Aos meus pais e ao Pedro, por todo o amor, apoio incondicional e incentivo sempre presentes nesta jornada.

Aos meus amigos, um especial obrigado à Joana Ribeiro e Liliana Triães pela amizade, compreensão e encorajamento durante esta fase.

Ao corpo docente, por contribuir para a minha formação profissional e pessoal ao longo de todo o curso.

RESUMO

O cancro de cabeça e pescoço é uma patologia cada vez mais frequente na população mundial. A cirurgia e radioterapia são as principais escolhas de tratamento neste tipo de neoplasia pela sua elevada taxa de sucesso.

No entanto, a radiação ionizante utilizada neste método terapêutico pode provocar várias sequelas ao paciente irradiado, manifestando-se, por vezes, de forma extensa e permanente. Para além de diversas alterações na cavidade oral, também tecidos anexos, glândulas salivares e tecido ósseo podem ser afetados.

Estes efeitos são variáveis de acordo com o paciente, afetando bastante a sua qualidade de vida, quer durante, quer após a conclusão do tratamento.

Os principais efeitos colaterais resultantes desta radiação são alterações do paladar, mucosite, trismo, infeções, hipossialia, osteorradionecrose e cáries radioinduzidas.

Palavras-chave: Cancro de cabeça e pescoço, Radioterapia, Complicações orais

ABSTRACT

Head and neck cancer is becoming increasingly common in the world population. Surgery and radiotherapy are the main treatment choices for this type of cancer due to its high effectiveness.

However, the ionizing radiation used in this therapeutic method may cause many consequences to the irradiated patient and can be extensive and permanent. In addition to many damages to the oral cavity, also attached tissues, salivary glands and bone tissue can be affected.

These effects vary according to the patient and affect their quality of life, during and after the conclusion of treatment.

The main side effects resulting from this radiation are xerostomy, mucositis, trismus, infection, hypogeusia, osteoradionecrosis and radiation-induced caries.

Keywords: Head and neck cancer, Radiotherapy, Oral Complications

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO	13
DESENVOLVIMENTO	14
Epidemiologia da oncologia de cabeça e pescoço.....	14
Epidemiologia.....	14
Carcinogénese e fatores de risco	16
Terapêutica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço.....	19
Cirurgia	19
Radioterapia	20
Radioterapia convencional/clássica	23
Braquiterapia.....	24
Braquiterapia guiada (IGRT)	25
Braquiterapia paliativa	26
Radioterapia externa ou teleterapia.....	27
Radiocirurgia	27
Radioterapia conformacional 3D	29
Radioterapia com Intensidade modulada (IMRT)	30
Radioterapia guiada por Imagem (IGRT)	32
Radioterapia pré-operatória	34
Radioterapia pós-operatória	35
Radioterapia e quimioterapia concomitantes	36
Radioterapia após quimioterapia	37
Radioterapia paliativa	38
Dificuldades encontradas na Radioterapia.....	39
Complicações orais de pacientes submetidos a radioterapia.....	41
Hipossialia	43
Mucosite.....	48
Trismo	53
Infecções	55
Hipogeusia	58
Osteorradionecrose	60

Cáries induzidas por radiação	63
CONCLUSÃO	66
BIBLIOGRAFIA	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Lesão na mucosa oral causada por mucosite de um paciente que tinha recebido 4600 cGy de uma dose total prevista de 6200 cGy, sem quimioterapia simultânea, para o tratamento do carcinoma de células escamosas da língua (Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E., 2008).....	51
Figura 2: Úlcera causada por mucosite situada na lingual no mesmo paciente que a Figura 1 (Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E., 2008).....	52

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre a radioterapia convencional e a IMRT (Dias, M. J. S., 2010).....	30
Tabela 2: Classificação dos graus de mucosite (Lopes, C. D. O., Mas, J. R. I., & Zângaro, R. A., 2006).....	48
Tabela 3: Estadiamento da Osteorradioneecrose (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).....	61
Tabela 4: Tipos de lesão cariiosa (Ribeiro, S. I. M., 2012).....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

3D-CRT: Radioterapia Conformacional a Três Dimensões

AINES: Anti-Inflamatórios Não-Esteroides

cGy: Centigray

CMC: carboximetilcelulose

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

EBRT: External Beam Radiotherapy

Gy: Gray

HBV: Vírus da Hepatite B

HCV: Vírus da Hepatite C

HPV: Vírus do Papiloma Humano

IgA: Imunoglobulina A

IgM: Imunoglobulina M

IMRT: Radioterapia de Intensidade Modulada

IPOCFG: Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil

MLC: Colimador Multilâminas

OMS: Organização Mundial de Saúde

ORN: osteorradionecrose

PET: Tomografia por emissão de positrões

RM: Ressonância Magnética

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TC: Tomografia Computorizada

TPS: Treatment Planning System

WHO: World Health Organization

Introdução

De acordo com a World Health Organization (2013), o cancro é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 7,6 milhões de mortes, ocupando uma percentagem de 13% de todas as mortes em 2008. As principais causas de morte, em Portugal, são as doenças cardiovasculares e o cancro, estando este último classificado como segunda maior causa de morte. De acordo com dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística em 2010, pode dizer-se que, em Portugal, a mortalidade por doença oncológica está calculada por cerca de dez mortes por dez mil habitantes.

O cancro de cabeça e pescoço inclui o cancro da cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, seios e glândulas salivares (McCaul, L. K., 2012). Segundo Sherman (1996), o cancro de cabeça e pescoço representa 10% de todos os tumores malignos, sendo que 40% se localizam na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe, 7% nas glândulas salivares e 13% noutros locais.

Os principais tratamentos utilizados para a terapêutica ou controle destas neoplasias são determinados de acordo com a localização, tipo histológico da neoplasia, o estadiamento clínico e condições físicas do paciente. Entre estes estão a cirurgia de cabeça e pescoço, a radioterapia e a quimioterapia, sendo regularmente a cirurgia o tratamento de escolha, optando ou não a associação com a radioterapia ou quimioterapia (Gomes Lôbo, A. L., & Martins, G. B., 2009).

Contudo, a opção de radioterapia em tumores localizados na região de cabeça e pescoço pode ter vários efeitos adversos que podem afetar a cavidade oral, sendo que as principais alterações ocorrem na pele, mucosa, ossos, glândulas salivares e estruturas dentárias (Gomes Lôbo, A. L., & Martins, G. B., 2009).

Desenvolvimento

Epidemiologia da oncologia de cabeça e pescoço

Epidemiologia

Atualmente, o cancro é um dos maiores problemas de saúde pública a nível mundial. Segundo a OMS, este é responsável por 7,6 milhões de mortes, em 2008. Os tipos de cancro mais frequentes variam entre sexos e localizam-se no pulmão, fígado, estômago, cólon e mama, sendo também os que causam maior número de mortes por ano. Aproximadamente 30% das mortes por cancro devem-se ao tabagismo, alcoolismo, alto índice de massa corporal, sedentarismo e baixa ingestão de frutas e legumes. O fator de risco mais importante para o cancro é o tabagismo, causando 22% das mortes por cancro e 71% das mortes por cancro do pulmão. Para além disto, o cancro causado por infeções virais, como HBV/HCV e HPV são responsáveis por cerca de 20% das mortes por cancro em países de rendimentos médios/baixos. Foi também nestes países (2008) que ocorreram cerca de 70% das mortes por doença oncológica. Em 2008, o cancro representou a segunda causa de morte em Portugal, causando mortalidade a 161 por 100.000 habitantes entre 30-70 anos de idade (World Health Organization, 2013).

O cancro de cabeça e pescoço é um dos seis tumores malignos mais frequentes a nível mundial, sendo diagnosticados 900.000 novos casos por ano. A sua importância como causa de morbilidade e mortalidade está em crescimento, sendo reconhecido o seu impacto social. O peso global das doenças oncológicas, pelos custos económicos e sociais envolvidos na sua prevenção, tratamento e reabilitação, tem vindo a aumentar. Comparado com a União Europeia, a taxa de mortalidade por tumores malignos em Portugal é baixa. No entanto, tendo em conta a importância do sinergismo entre o álcool e o tabaco no desenvolvimento da doença oncológica, o risco de mortalidade em Portugal é maior que na Comunidade Europeia (World Health Organization, 2013).

Os tumores malignos de cabeça e pescoço afetam preferencialmente os homens, sendo o ratio homem/mulher de 2 - 5:1, dependendo da localização). Sabe-se que os tumores malignos mais comuns na área de cabeça e pescoço são os da cavidade oral, representando cerca de 390.000 novos casos na escala mundial, sendo o 11º tumor maligno mais comum no mundo e representando cerca de 5% destes. A proporção de tumores malignos que resultam de lesões pré-malignas varia entre 30 - 80%. Este risco é maior nas mulheres e está dependente do tipo e localização da lesão e da presença de lesões de displasia. Os tumores malignos da cabeça e pescoço contribuem para 4% das mortes no sexo masculino, representando a quinta causa de morte neste sexo por doença oncológica em Portugal. Relativamente ao sexo feminino, estes tumores são responsáveis por 1% da mortalidade por doenças oncológicas, a qual aparentemente não tem aumentado (Silveira, A., Gonçalves, J., Sequeira, T., Ribeiro, C., Lopes, C., Monteiro, E., & Pimentel, F. L., 2012).

É então um assunto preocupante, que tende a aumentar, calculado ser responsável por cerca de 13,1 milhões de mortes em 2030 (World Health Organization, 2013).

Carcinogénese e fatores de risco

O cancro é uma doença heterogénea, multifatorial complexa, com diferentes etiologias, história clínica e tratamento, que ocorre através da interação entre fatores genéticos e ambientais (Teixeira, A. L. P., 2011). As causas internas e externas podem estar relacionadas, aumentando assim a probabilidade de desenvolvimento de tumores (Pereira, K. C., & dos Santos, C. F., 2011).

A carcinogénese é o processo responsável pelo desenvolvimento de uma neoplasia maligna. Este envolve uma proliferação celular de novo, podendo dar origem a uma massa identificável, denominada tumor, capaz de invadir os tecidos adjacentes e metastizar, isto é, disseminar e crescer em locais distantes da sua origem. Estas alterações levam à ativação de oncogenes ou inativação dos genes supressores de tumor que coordenam funções essenciais da célula tais como a proliferação, diferenciação, apoptose e estabilidade do genoma (Teixeira, A. L. P., 2011; Henriques, A. C. G., Cazal, C., Lins, R. C., & de CASTRO, J. F. L., 2011).

No desenvolvimento neoplásico, são induzidas alterações genéticas em que o agente carcinogénico interage com o DNA da célula-alvo, provocando uma alteração na sua estrutura. Seguidamente ocorre a promoção, em que os agentes promotores afetam a expressão da célula, interagindo com os recetores de membrana, fatores de crescimento e proteínas reguladoras ou indutoras da mitose. Por fim, dá-se a fase de progressão, na qual há expressão fenotípica da neoplasia maligna, ocorrendo novas mutações genéticas que podem levar à manifestação clínica da doença (Pereira, K. C., & dos Santos, C. F., 2011).

O principal fator genético (interno) é a mutação génica, que pode levar à alteração de um oncogene, promovendo o crescimento do tumor. Esta mutação pode também ocorrer em genes supressores de tumores como o p53 que, numa situação normal, evita a sobrevivência e multiplicação de células com DNA alterado, controlando os processos de crescimento, diferenciação celular e apoptose. Quando a p53 está alterada perde as suas funções, transmitindo a mutação às células descendentes, possibilitando às células anormais a sobrevivência e multiplicação, intervindo na progressão do tumor. Esta

alteração do gene p53 é a alteração genética mais comum que leva à formação de neoplasias (Pereira, K. C., & dos Santos, C. F., 2011).

Como já foi mencionado anteriormente, segundo a OMS, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro incluem o tabagismo, alcoolismo, alimentação, sedentarismo, ausência de uma alimentação saudável, infecções crônicas por HBV, HCV e HPV.

Relativamente ao tabaco, o seu efeito cancerígeno depende da intensidade e duração do hábito. As substâncias que este contém, tais como nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos carcinogénicos genotóxicos, podem participar no aumento do risco de cancro. Quando o tabaco está associado com o álcool, o risco cancerígena aumenta significativamente, pois este atua como solvente, aumentando a exposição da mucosa a agentes carcinogénicos, elevando a absorção celular destes. O álcool contém também um metabolito, o acetaldeído, que pode interferir na síntese e reparo do DNA (Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

Uma alimentação saudável e equilibrada, dietas com frutas, ingestão de alimentos com carotenoides e vegetais, pobres em amido e baixa ingestão de carnes vermelhas mostraram diminuir significativamente o risco de cancro. A ingestão de micotoxinas deve ser evitada. Dependendo da quantidade, duração, via de exposição, sexo, idade e saúde da pessoa exposta atuam como toxinas cancerígenas (Pereira, K. C., & dos Santos, C. F., 2011).

Outros fatores como a exposição a agentes carcinogénicos, fraca higiene oral, irritação crónica do revestimento da boca, história familiar, baixo índice de massa corporal e exposição à luz ultravioleta também são considerados fatores de risco para o cancro, isoladamente ou combinados (Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

A importância de uma boa higiene oral pode contribuir para a diminuição do risco de cancro. Assim, é importante evitar a acumulação de placa bacteriana devido ao seu contacto com a saliva, doenças periodontais que podem originar infeções e libertar

mediadores inflamatórios como as citocinas e também a perda de peças dentárias que leva à alteração da flora oral, promovendo a redução de nitritos e nitratos e a produção de acetaldeído (Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

Também a ocupação profissional tem o seu papel no desenvolvimento de cancro. Os fatores de maior risco compreendem atividades manuais, salários baixos, stress e desemprego. Também a constante exposição solar que se verifica nas atividades rurais em contato com substâncias carcinogénicas é um elevado fator de risco para a doença (Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

Terapêutica em Cirurgia de Cabeça e Pescoço

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2013): “o tratamento do cancro requer uma cuidadosa seleção de uma ou mais intervenções, tais como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O objetivo é curar a doença ou prolongar a vida consideravelmente, melhorando a qualidade de vida do paciente. Diagnóstico e tratamento do cancro são complementados por apoio psicológico”

Cirurgia

A cirurgia, quimioterapia e radioterapia são diferentes modalidades de tratamento que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas. A radioterapia e quimioterapia não têm especificidade para o tecido e a sua ação concentra-se em inibir o crescimento das células, atuando na divisão celular. O tratamento cirúrgico tem como objetivos a ressecção da massa tumoral e tecidos atingidos, principalmente linfáticos, e a remoção de órgãos endócrinos que possam proporcionar a disseminação do cancro (Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M., 2007).

Os critérios de irressecabilidade definidos pelo IPOCFG incluem tumores localmente muito avançados, presença de invasão vascular (observado por tomografia computadorizada e ressonância magnética), invasão da fáscia pré-vertebral (fixação do tumor à musculatura pré-vertebral), invasão mediastínica (infiltração da gordura mediastínica, vasos supra-aórticos, infiltração da traqueia ou esófago) e tumores T4b da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe. Também outros critérios importantes a considerar são a previsão de impossibilidade de exérese completa com margens adequadas pela equipa cirúrgica, mutilação significativa, estádios N2 com adenopatias fixas a estruturas vasculares e nervosas, N2 bilateral extenso, N3, tumores não operáveis, tendo baixa taxa de sucesso cirúrgico, sequelas funcionais e/ou estéticas não aceitáveis pelo doente e/ou contraindicação médica para cirurgia (IPOC,FG-E.P.E., n.d.).

Radioterapia

A radioterapia compreende uma opção de tratamento cujo objetivo é destruir as células neoplásicas, provocando a redução ou a eliminação da neoplasia maligna através de radiações ionizantes (Lima, A. A. S. D., Figueiredo, M. A. Z. D., Loureiro, M. S., & Duarte, R., 2001).

De um modo geral, a radioterapia pode ter três objetivos distintos: curativo, se o objetivo do tratamento é eliminar todas as células neoplásicas; remissivo, quando se pretende reduzir parte do tumor ou complementar o tratamento de cirurgia ou quimioterapia; e sintomático, indicada nos casos de dor localizada. (Rodrigues H. M., Franzi E. A., & Dedivitis R. A., 2006; Caielli, C., Martha, P. M., & Dib, L. L., 1995).

O agente terapêutico da radioterapia é a radiação ionizante, que promove a ionização do meio irradiado, deixando este eletricamente instável. Este tipo de radiações podem ser classificadas em corpusculares e eletromagnéticas. As radiações corpusculares incluem os elétrons, prótons e nêutrons, enquanto que as radiações eletromagnéticas são representadas pelos fótons através dos raios X e pelos raios gama. No que toca ao procedimento clínico mais frequente em radioterapia, este consiste no uso de fótons (Novaes, P. E. R. S., 1998).

O efeito biológico desta radiação ionizante utilizada consiste na indução de danos diretos ao DNA, impedindo as células de se multiplicarem e/ou induzindo sua apoptose (Ricci M. D., Piatto J. R. M., Piatto S., & Pinotti, J. A., 2008) e membrana celular ou, indiretamente pela liberação de radicais livres pela radiólise da água. No entanto, esta pode não só destruir células tumorais, como causar danos irreversíveis nas células normais adjacentes ao leito tumoral, envolvidas no campo irradiado (Grant S., & Lin P. S., 1997), tendo no entanto, mais capacidade e eficácia na reparação que a célula maligna (Ricci M. D., Piatto J. R. M., Piatto S., & Pinotti, J. A., 2008). Assim sendo, a eficácia desta terapia está dependente de vários fatores como a capacidade de reparo, da repopulação, redistribuição e reoxigenação das células, tecidos e órgãos (Dib, L. L., Gonçalves, R. D. C. C., Kowalski, L. P., & Salvajoli, J. V., 2000).

A dose de radiação utilizada é medida em Gray (Gy), sendo que a maioria dos pacientes que recebem tratamento com intenção curativa para o cancro de cabeça e pescoço são submetidos a radiações com uma dose entre 50 e 70 Gy, sendo administrada normalmente durante um período de cinco a sete semanas, uma vez por dia, cinco dias por semana, 2 Gy por fração (Dobbs, J., Barrett, A., & Ash D., 1999).

A terapêutica radioterápica está indicada para tumores não ressecáveis ou sem morbidade grave e para aqueles em que é previsível a disseminação para locais próximos (Mendonça, E. F. D., Carneiro, L. S., Silva, J., Silva, C. M. D., & Palmeira, G. B. L. S., 2005).

No entanto, é sempre necessário avaliar o estado de saúde geral do paciente antes de iniciar o tratamento. A nível cardiovascular podem surgir danos causados pela radiação externa na zona do tórax, como insuficiência cardíaca. Podem também ocorrer outras alterações como pericardite crónica, derrame pericárdico, doença valvular, pericardite constrictiva, miocardiopatia restritiva, disfunção sistólica, alterações do sistema de condução e doença coronária acelerada. Também os agentes quimioterápicos podem causar cardiotoxicidade, sendo mais frequente a insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica e também a complicação mais grave. Pode também ocorrer hipertensão arterial, doença tromboembólica, doenças pericárdicas, arritmias e isquémia miocárdica, sendo por vezes responsáveis pela interrupção do tratamento. Disfunção ventricular sistólica e diastólica assintomática ou sintomática surge clinicamente entre 5% e 30% e manifesta-se principalmente em pacientes que possuam fatores de risco como disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes, associação de quimioterápicos, radioterapia mediastinal e suscetibilidade genética. Os efeitos secundários estão dependentes da dose, velocidade de infusão, associação de fármacos e insuficiência hepática e renal (Kalil Filho, R., Hajjar, L. A., Bacal, F., Hoff, P. M., Diz, M. D. P., & Galas, F. R. B. G., 2011; Adão, R., de Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C., 2013).

Segundo Ricci M. D., Piato J. R. M., Piato S., & Pinotti, J. A. (2008), existem dois métodos principais de liberação de radiação: externa ou teleterapia, em que a fonte de radiação está distante da paciente; e a braquiterapia, em que, através de aplicadores

intracavitários ou intersticiais, a fonte de radiação está localizada no próprio tumor ou próximo dele.

A técnica de radioterapia escolhida no tratamento depende de três parâmetros: localização e do tamanho do volume tumoral, a condição do paciente e a possibilidade do procedimento ser exequível (Rodrigues, M. J. P., 2012).

Radioterapia convencional/clássica

Antigamente era utilizada a radioterapia 2D, utilizando a radiografia convencional. Esta é baseada no cálculo de dose manual, a dose de radiação utilizada é constante, a conformação dos feixes é uniforme, os campos são delimitados por colimadores sólidos, havendo grandes margens em redor do volume alvo, o tempo de planeamento do tratamento é rápido e os custos são mais baixos que os métodos mais modernos na área de radioterapia. No entanto, esta não permite a preservação das estruturas adjacentes saudáveis, tendo sido substituída pela tecnologia a três dimensões. Hoje em dia, esta técnica é utilizada apenas em alguns centros de radioterapia nacionais que não possuem tecnologia de ponta por razões económicas, ou em tratamentos paliativos (Barros, C. D. S.,2010; Dias, M. J. S., 2010).

Braquiterapia

Nesta técnica são utilizadas fontes radioativas encapsuladas, que estão diretamente em contacto com o tumor ou próximo deste. A dose de radiação pode ser aplicada durante um curto espaço de tempo, através de implantes temporários ou durante todo o decaimento radioativo das fontes, através de implantes permanentes. A aplicação destes implantes pode ser intracavitário, intersticial, superficial, intraluminal, intraoperatório ou intravascular (Rodrigues, M. J. P., 2012).

Segundo Rodrigues, M. J. P. (2012):

A colocação das fontes, de forma temporária, no interior do volume alvo pode ser efetuada através da utilização de dois métodos, o hot loading e o afterloading. No hot loading, o aplicador é pré-carregado manualmente ou com o auxílio de uma máquina, o que significa que as fontes radioativas se encontram no seu interior no momento em que este é colocado dentro do paciente. No afterloading, o aplicador é primeiramente colocado em posição, no interior do paciente, e em seguida é que as fontes são carregadas, manualmente (afterloading manual) ou com auxílio de uma máquina (afterloading remoto automático). Uma grande desvantagem da utilização do afterloading manual é o facto de todas as pessoas envolvidas no tratamento ficarem expostas à radiação, o que já não acontece com o afterloading remoto. (Rodrigues, M. J. P., 2012, pp.17-18).

Braquiterapia guiada (IGRT)

O tratamento exclusivamente com braquiterapia já foi de eleição nas formas tumorais iniciais de lábio, língua, pavimento da boca, mucosa jugal, base da língua e nasofaringe. Esta é utilizada atualmente em combinação com a cirurgia e a radioterapia, sendo realizada apenas em centros especializados e também utilizada no alívio da disfagia. Após a revisão das indicações da braquiterapia nestes tumores e avaliando as vantagens desta técnica, foram incorporadas técnicas de imagem como a tomografia computadorizada para a delimitação ganglionar e tumoral em relação com o osso. Foi também aconselhada a ressonância magnética para detetar a invasão tumoral e das partes moles e permitir uma melhor delimitação a três dimensões, e a Tomografia por emissão de positrões para conhecer o comportamento biológico do tumor. A utilização de técnicas de imagem como a ecografia, a RM, TC e PET permite uma melhor definição do tumor e dos órgãos saudáveis a proteger. Para além disso, utilizando também os sistemas de cálculo de dose com planificação em tempo real e sistemas de planificação inversa conseguiu-se a diminuição das heterogeneidades do tratamento que aumentavam o risco de toxicidade. Estas técnicas de imagem em braquiterapia permitiram assim melhorar os resultados dos tratamentos em diversas áreas do cancro, inclusive de cabeça e pescoço (Villafranca, E., Romero, P., Sola, A., Asín, G., Rico, M., & Vila, M. T., 2009; Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., & Bjordal, K., 2013).

Braquiterapia paliativa

A braquiterapia é usada em termos paliativos principalmente no alívio de disfagia. Esta mostrou também ser eficaz a nível dos brônquios e esófago, controlando sintomas como a obstrução (68%), hemorragia (71%) e dor (43%). Este tratamento realiza-se colocando cateteres plásticos flexíveis nestas cavidades através de endoscópios ou até de uma sonda nasogástrica. Noutro estudo efetuado, a braquiterapia endobrônquica, comprada com a radioterapia externa, mostrou igual eficácia no controlo da obstrução e hemorragia. Esta mostrou ainda ser tão eficaz na palição da dor e disfagia como prótese metálicas (Villafranca, E., Romero, P., Sola, A., Asín, G., Rico, M., & Vila, M. T., 2009)

Radioterapia externa ou teleterapia

A teleterapia, geralmente, é iniciada antes da braquiterapia, com o objetivo de melhorar a geometria dos aplicadores intracavitários e esterilização da doença através da diminuição do volume do tumor (Ricci M. D., Piato J. R. M., Piato S., & Pinotti, J. A., 2008).

Radiocirurgia

A radiocirurgia é um tratamento que consiste na administração de uma dose única de radiação ionizante a uma lesão de forma precisa para ser eficaz, diminuindo a quantidade de radiação e efeitos secundários nos tecidos adjacentes. Atualmente, através de técnicas de imagiologia como a TC, RM e a angiografia digital combinadas com programas de planejamento, é possível o tratamento seguro e mais rápido de casos complexos com a utilização de vários isocentros de radiação. Também os aceleradores lineares têm sido desenvolvidos com sistemas próprios de estereotaxia, permitindo o tratamento de lesões de maior dimensão e o fracionamento da dose de radiação, sendo necessárias várias sessões. Os aceleradores de partículas são muito eficazes na radiocirurgia devido à rápida queda de energia fora da lesão, no entanto, têm custos bastante elevados, sendo quase inacessível.

As indicações para a radiocirurgia incluem tumores benignos como meningiomas, schwannomas, tumores de hipófise, craniofaringeomas e tumor glômico, podendo ser opção inicial ou complementar a uma cirurgia onde haja resíduo tumoral ou em recidivas. Também são indicações tumores de localização difícil em que o acesso cirúrgico é de alto risco ou em casos em que a condição crítica do paciente não permita acesso cirúrgico frequente. A dimensão do tumor deve ser pequena ou média, não excedendo na maior medida linear os 3 cm e ter atenção a estruturas vizinhas como vias ópticas, devido à elevada sensibilidade dessa região à radiação. Relativamente a doenças vasculares, a radiocirurgia é indicada em malformações arteriovenosas com nidus de até 3 cm. Também fístulas durais podem ser indicação para radiocirurgia desde que a cirurgia e embolização não sejam possíveis ou possuam alto risco para o paciente.

A indicação de radiocirurgia nas metástases é uma hipótese viável no caso de lesões menores que 30mm sem efeito compressivo significativo. Por vezes é também utilizada de forma paliativa suplementar em gliomas de alto grau e em casos de recidivas com volume diminuído e em que a sua localização pode ser de alto risco para cirurgia (García-Hernández, D., Lárraga-Gutiérrez, J. M., & Ballesteros-Zebadúa, P., 2011; Joaquim, A. F., Ghizoni, E., Tedeschi, H., Pereira, E. B., & Giacomini, L. A., 2013).

O Instituto Português de Oncologia do Porto possui uma nova técnica de radiocirurgia não invasiva, pioneira na Península Ibérica, com elevada precisão na definição do alvo, redução do tempo de tratamento, diminuição da toxicidade dos tecidos adjacentes e melhoria da qualidade de vida do paciente oncológico (Instituto Português de Oncologia do Porto, 2012).

Radioterapia conformacional 3D

Esta técnica tridimensional (3D-CRT) é uma técnica de radioterapia externa (EBRT) que utiliza a localização tridimensional computadorizada através da tomografia computadorizada, permitindo uma distribuição homogênea da dose de radiação nos campos alvo através da utilização de um feixe de radiação de intensidade uniforme, evitando a maior radiação possível nos órgãos e tecidos adjacentes. No entanto, para o sucesso do tratamento é necessário um nível elevado de conhecimento tecnológico por parte do técnico e equipa, bem como máquinas de tecnologia avançada e dispendiosa (Barros, C. D. S., 2010).

Radioterapia com Intensidade modulada (IMRT)

Esta técnica também a três dimensões, consegue uma maior conformação do alvo, permitindo gerar subcampos de radiação através da modulação da intensidade do feixe de radiação conseguida pelo colimador multilâminas (MLC) na cabeça do acelerador linear. Assim, existe uma redução significativa de dose de radiação nos tecidos saudáveis quando comparada às técnicas convencionais devido à existência de vários feixes de radiação em múltiplas direções, havendo uma distribuição eficaz da dose de radiação (Rodrigues, M. J. P., 2012). Outra vantagem relativamente à técnica 3D-CRT está relacionada com dificuldades localizadas em volumes com regiões côncavas ou formas complexas, que conseguem mais facilmente ultrapassadas com a IMRT (Barros, C. D. S., 2010).

No entanto, a eficácia desta técnica está dependente dos movimentos do paciente e dos seus órgãos, sendo então assegurada uma margem de segurança ao volume alvo de tratamento para precaução (Rodrigues, M. J. P., 2012). Para além de mais complexa, esta requer uma administração da radiação mais precisa, cumprimento físico das lâminas do MLC e exatidão geométrica de todos os componentes do acelerador linear (Faria, I., 2012).

	Radioterapia convencional	IMRT
Dose de radiação	Constante	Individualizada
Conformação dos feixes	Uniforme	Modulada
Número de feixes	2-3	5-11
Preservação das estruturas adjacentes	Reduzida	Mais elevada
Planeamento	Rápido	Lento
Tempo de irradiação	10-15 minutos	20-30 minutos
Custos	Mais baixos	Elevados

Tabela 1 – Comparação entre a radioterapia convencional e a IMRT (Fonte: Dias, M. J. S., 2010).

Esta técnica é normalmente aplicada cinco dias por semana durante 5 a 10 semanas, cada sessão de 10 a 30 minutos (Dias, M. J. S., 2010).

Na escolha deste método, é sempre necessário avaliar a relação custo/benefício devido aos custos elevados desta tecnologia (Barros, C. D. S., 2010). É de salientar que na IMRT está diminuído o risco de xerostomia, existindo maior preservação do fluxo salivar, em doses inferiores a 25-30 Gy (Dias, M. J. S., 2010).

Radioterapia guiada por Imagem (IGRT)

A IGRT é uma técnica avançada que permite administrar elevada quantidade de radiação de forma segura e eficaz no volume alvo e quantidades reduzida em órgãos adjacentes sãos. Esta acompanha a localização e auxilia na focagem do alvo com maior velocidade e precisão, permitindo modificar e adaptar o tratamento do paciente diariamente. Isto deve-se ao desenvolvimento tecnológico pelo registo de imagens, possibilidade de reagendar novos tratamentos, imagem em tempo real e cálculo de dose acumulada. As imagens capturadas podem ser: a duas dimensões, através de dispositivos de imagem eletrónicos megavoltagem ou quilovoltagem; volumétricas, através do ultra-som e tomografia computadorizada; e a quatro dimensões, através de informações anatómicas em referência às alterações produzidas pela respiração em tempo real na sala de tratamento, que é o fundamento da IGRT (Romero, P., Villafranca, E., Rico, M., Manterola, A., Vila, M. T., & Domínguez, M. A., 2009).

Esta técnica requer que toda a equipa envolvida passe por um período de aprendizagem e implementação. Inclui várias fases de tratamento que não estão presentes na radioterapia convencional, que incluem a simulação, planeamento, implementação de sistemas de verificação de correções de posicionamento, replaneamento e controlos clínicos periódicos. Em tumores de cabeça e pescoço, o erro residual, utilizando imagens radiográficas, é maior que 5 mm, em 10% dos pacientes, se realizado diariamente, e 33% se for realizado semanalmente. Assim, é importante o replaneamento, devido à redução do tamanho do tumor (média de 69%), o tamanho da glândula parótida (28%) e dos gânglios, movendo o posicionamento dos órgãos sãos a zonas sujeitas a altas doses de radiação. Isto é essencial quando é utilizada a técnica IMRT (Romero, P., Villafranca, E., Rico, M., Manterola, A., Vila, M. T., & Domínguez, M. A., 2009).

A combinação da IGRT e IMRT reúne as condições necessárias para administrar altas doses por fração, o hipofracionamento, diminuindo o tempo de tratamento e assegurando que este é seguro e eficaz. O melanoma é o tumor que apresenta melhor resposta, sendo também utilizado em radioterapia pós-operatória dos tumores de mama, a irradiação de lesões metastáticas e como paliativo de sintomas como dor e

hemorragia. Existem também estudos que comprovam a sua indicação para tumor no pulmão, pâncreas e fígado (Romero, P., Villafranca, E., Rico, M., Manterola, A., Vila, M. T., & Domínguez, M. A., 2009). A nível de cabeça e pescoço, é mais utilizado o hiperfracionamento, que consiste na administração de várias frações de radiação ao longo de semanas de tratamento, melhorando a distribuição da radiação, sendo mais baixa na área saudável e mais elevada e concentrada na zona do tumor, e diminuindo os efeitos secundários tardios (Dias, M. J. S., 2010).

Radioterapia pré-operatória

A radioterapia pré-operatória está dependente das características de progressão local da doença, estando indicada para redução da massa tumoral, possibilitando a libertação de estruturas, aumentando assim a hipótese de a lesão ser ressecável e facilitar o procedimento cirúrgico. As doses utilizadas neste procedimento são menores que a dose máxima permitida na área. Caso a lesão continue a apresentar características de irressecabilidade após esta irradiação, avança-se para o tratamento exclusivo com radioterapia exclusivamente curativa. No entanto, alguns estudos concluíram que a associação de irradiação pré-operatória não mostra benefício no controlo local da doença nem na sobrevida do paciente (Carvalho, H., & Gonçalves, J., 2001).

Radioterapia pós-operatória

Este tratamento ocorre após a fase cirúrgica, funcionando como complemento desta. Este tratamento está indicado quando ainda se verifica a presença de doença residual, eliminando possíveis focos microscópicos da doença. No caso de haver comprometimento ganglionar, também está indicada a irradiação profilática, mesmo já não se verificando presença de doença residual. No entanto, esta não tem mostrado eficácia na sobrevida do paciente (Carvalho, H., & Gonçalves, J., 2001).

Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Cassisi, N. J., & Million, R. R. (1997) consideraram que para o tratamento do cancro oral com radioterapia pós-operatória devem estar presentes um ou mais achados patológicos, sendo eles: invasão óssea, margens que sejam positivas, invasão perineural, invasão do espaço vascular, multicentricidade ou invasão do tumor para os tecidos moles do pescoço.

Radioterapia e quimioterapia concomitantes

Após a cirurgia como tratamento principal do paciente oncológico, a combinação de quimioterapia, nomeadamente cisplatina, com a radioterapia tem mostrado ser mais eficaz que a radioterapia isolada nos pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. Esta eficácia revelou-se através da melhoria no controlo local do tumor, sem causar uma incidência elevada de efeitos adversos e no aumento de sobrevida dos pacientes (Bernier, J., *et al.*, 2004).

Outros estudos revelaram não só que a associação entre a quimioterapia e a radioterapia pode melhorar a sobrevida do paciente até dois anos, mas também que o tratamento com radioterapia intercalada entre ciclos de quimioterapia é igualmente eficaz. Foram também comparados três tipos de tratamento, sendo eles a radioterapia exclusiva, radioterapia com cisplatina semanal e radioterapia com cisplatina diária, concluindo-se que esta última associação é a mais vantajosa. Nesta terapêutica, os fármacos revelam uma ação potencializadora da radioterapia (Carvalho, H. A., 2002).

Os principais tumores em que esta associação mostrou elevada eficácia estão localizados na cabeça e pescoço, pulmão e colo uterino. Esta revelou elevada eficácia também na preservação da laringe. No entanto, é sempre necessário ter em conta a história clínica de cada paciente e fazer uma avaliação rigorosa do caso (Bernier, J., *et al.*, 2004; Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

No caso de alguns efeitos adversos como a mucosite, esta associação aumenta a incidência, severidade e duração desta, principalmente se forem combinados diferentes fármacos e esquemas de hiperfracionamento (Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Araújo, R., & Segreto, H. R. C. S., 2011).

Radioterapia após quimioterapia

O tratamento com quimioterapia adjuvante seguida de radioterapia é utilizada com o objetivo de reduzir o tumor, aumentando assim a sobrevida do paciente para aproximadamente três anos (Carvalho, H., & Gonçalves, J., 2001).

Em pacientes com doença localmente avançada e com resposta tumoral à quimioterapia neoadjuvante, este tratamento é considerado indicado, apresentando uma elevada taxa de cura. Tendo em conta que aproximadamente 60% dos pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço apresentam doença localmente avançada, é recomendada esta combinação de tratamentos de forma curativa (Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M., 2013).

A combinação de dois ciclos de quimioterapia neoadjuvante com cisplatina, etoposide, 5-fluorouracil e leucovorin, seguidos de 60 Gy de radioterapia associados a 5-fluorouracil, é bastante utilizado no tratamento de tumores localmente avançados de cabeça e pescoço, apesar de apresentar maior toxicidade (Morais D. C. R., Zangrandi M. L., Marques C. L. T. Q., & Marques E. Q., 2013).

Radioterapia paliativa

O principal objetivo deste tipo de tratamento está relacionado com a presença de sintomas que interfiram com o bem-estar do doente oncológico e tem mostrado elevada eficácia no controlo destes sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes que possuem doença oncológica avançada e incurável (Mitra, D., Choudhury, K., & Rashid, M. A. (2011). A radioterapia paliativa ajuda no controlo do tumor primário ou de metástases sem, no entanto, melhorar a sobrevida do paciente (Carvalho, H., & Gonçalves, J., 2001).

Os sintomas apresentados são variáveis. Num estudo feito em pacientes oncológicos a nível de cabeça e pescoço internados em cuidados paliativos, os principais sintomas apresentados foram anorexia (62,0%), dor (59,0%), astenia (49,0%), desidratação (30,0%), náuseas e vômitos (30,0%), dispneia (13,0%) e anemia (10,0%) (Fripp, J. C., Facchini, L. A., & Silva, S. M., 2012). A indicação deste tratamento bem como a combinação com outros tipos de tratamento deve ser baseada na intensidade dos sintomas e também individualizada, dependendo das características do paciente e da doença (Carvalho, H., & Gonçalves, J. (2001).

A comparação entre radioterapia hiperfracionada com objetivo paliativo e a radioterapia paliativa convencional tem sido bastante estudada nos últimos anos, mostrando a primeira ser mais benéfica para o paciente (Monnier, L., Touboul, E., Durdux, C., Lang, P., Guily, S., Lacau, J., & Huguet, F., 2013). Esta teoria é também suportada por outro estudo realizado em pacientes com cancro localmente avançado de cabeça e pescoço. Estes foram recomendados com tratamento de radioterapia paliativa duas vezes por semana, de 32 Gy em oito frações. A avaliação foi feita no fim do tratamento e 6-12 semanas após o fim deste, verificando-se uma elevada eficácia do esquema hiperfracionado no alívio dos sintomas, revelando uma toxicidade aceitável (Murthy, V., Kumar, D., Budrukhar, A., Gupta, T., Ghosh-Laskar, S., & Agarwal, J., 2013).

Dificuldades encontradas na Radioterapia

O tratamento com Radioterapia exige um diagnóstico preciso e cuidado e uma execução e planeamento minuciosos. Dentro destas exigências encontram-se precisão na determinação do alvo e órgãos próximos, adequação da dose de radiação, elaborar um registo completo do plano e execução do tratamento, cumprimento rigoroso do tratamento e o acompanhamento constante do doente ao longo do tratamento e após este. Os principais erros que decorrem no tratamento com radioterapia são maioritariamente por falhas humanas e não tecnológicas. Assim sendo, a equipa médica responsável pelo tratamento deve adquirir um conhecimento adequado dos princípios da física médica, radiobiologia, proteção e segurança contra radiações ionizantes, dosimetria, planeamento do tratamento de radiação, simulação e interação da radioterapia com outro tipo de tratamentos (Faria, I.,2012).

Estes erros estão principalmente relacionados o posicionamento do doente, a delimitação do volume do tumor (Simões, A. R., Eiras, M., & Grillo, I. M.,2012), localização do tumor, imobilização, calibração do acelerador linear ou problemas relacionados com outros equipamentos como a Tomografia Computorizada ou o Sistema de Planeamento (TPS). Deve então ser feito um controlo de qualidade rigoroso e uma verificação periódica do equipamento (Faria, I.,2012). Também o tempo de realização de uma etapa do tratamento é um problema se for muito prolongado, sendo este bastante variável. O que está na causa deste prolongamento pode depender de vários fatores, sendo estes principalmente relacionados com a experiência da equipa médica e o comportamento do doente, incluindo a sua mobilidade, atraso e personalidade (Barros, C. D. S.,2010).

A qualidade de vida do paciente é muito relativa e variável de caso para caso, englobando o estado físico, psicológico e social que se relacionam intimamente com o desconforto e a dor causado pela doença oncológica. Um facto que influencia a resposta de um doente ao tratamento é a fase de mudança a que a doença obriga, não só do ambiente mas também o apoio familiar e financeiro (Monsanto, F., Lança, C., Sá, A. C., Coelho, C. M., & Carolino, E.,2013).

Em relação à parte financeira, o custo dos tratamentos com radioterapia são bastante elevados e estão principalmente dependentes do tempo total do tratamento, estando dividido pelo número de sessões. No entanto, tem sido estudado que menos de metade dos custos (aproximadamente 40%) decorrem da fase de tratamento, correspondendo a maior parte (60%) ao planeamento, avaliação clínica e acompanhamento do paciente durante o tratamento. Outro fator que influencia os custos e o tempo do tratamento deve-se à utilização de técnicas de tratamento sofisticadas que exigem máquinas especializadas de elevado custo e controlo de qualidade destas. Por exemplo, referente à neoplasia de cabeça e pescoço, a escolha da IMRT em vez de 3D-CRT aumenta o custo do tratamento em aproximadamente 32% (Barros, C. D. S.,2010).

Complicações orais de pacientes submetidos a radioterapia

O tratamento com radiação ionizante não é seletivo, ou seja, não diferencia as células normais das células malignas, tornando-se tóxico para o organismo (Rothwell, B. R., 1987). Segundo Murad e Katz (1996), os efeitos adversos da radioterapia estão dependentes da dosagem, frequência, extensão da área irradiada, tipo de radiação, tipo de tecido irradiado, idade e condições físicas do indivíduo. Também alguns vícios como o alcoolismo e tabagismo, bem como situações que podem comprometer a integridade da mucosa bucal, como uma prótese mal adaptada, higiene oral inadequada e de doença dentária pré-existente, são fatores que implicam complicações decorrentes do tratamento radioterápico (Peterson, D. E., 1992). É também de salientar que efeitos colaterais são causados principalmente por doses de radiação superiores a 45 Gy (Rothwell, B. R., 1987).

Os efeitos primários da radioterapia e da quimioterapia antineoplásica aplicada na cavidade oral ocorrem sobre células que sofrem proliferação rapidamente, as células do epitélio (Scully, C., & Epstein, J. B., 1996), causando atrofias e ulceração da mucosa oral, denominada mucosite (Modesto D. F., 2006).

Ao nível de cabeça e pescoço, doses elevadas de radiação podem originar hipóxia, redução de suprimento sanguíneo, necrose e infecção (Dreizen, S., 1990). Em relação à pele pertencente à área irradiada, as alterações mais frequentes são a descamação, formação de bolhas, eritema, necrose, bem como dor e ardência nos casos mais severos (Strohl, R. A., 1988).

Na região de cabeça e pescoço, os efeitos prejudiciais causados pela radiação são descritos por Vissink, A., Burlage, F. R., Spijkervet, F. K. L., Jansma, J., & Coppes, R. P. em 2003 como: efeitos mais evidentes por esta ser uma área composta por estruturas com diferentes radiosensibilidades como, por exemplo: tecido ósseo, conjuntivo e muscular; glândulas salivares, cartilagens, mucosa oral e tecido epitelial.

Em relação a complicações da radiação a nível generalizado são caracterizadas por Rice, A. M. em 1997 pela presença de mal-estar, náuseas e vômitos ocasionais, fadiga e anorexia, ocorrendo em 65 a 100% dos pacientes.

Os efeitos nocivos da radiação antineoplásica são classificados em: agudos, quando ocorrem durante o tratamento; e tardios, quando se manifestam meses ou anos após a conclusão do tratamento (Berger, A. M. & KILROY, T. J., 1997).

Como efeitos agudos mais frequentes com radiação ionizante de cabeça e pescoço temos: disfagia, mucosite, hipossialia, odinofagia, sangramento, presença de infecções oportunistas, alterações do paladar, patologias do periodonto, rouquidão, emagrecimento e alterações de pele (Dib, L. L., Gonçalves, R. D. C. C., Kowalski, L. P., & Salvajoli, J. V., 2000; Geraldes A. M., Jardim Júnior, E. G., Campos M. J. A., et al., 2009).

Em relação a efeitos tardios, temos como exemplos: cáries radio induzidas, fibrose de tecido subcutâneo, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infecções, necrose de cartilagens, fístulas, alterações auditivas e oftalmológicas, alterações hormonais (hipotireoidismo), edema da face e do pescoço, dor, queda de cabelo, dormência e/ou formigamento dos membros superiores, mielite cervical e osteorradiationecrose (Silverman Jr, S., 1999; Niehoff P., *et al.*, 2008). Estes variam em intensidade e podem ser classificados em leves, moderadas e graves (Murad A. M., & Katz A., 1996).

As principais consequências da radioterapia são a hipossialia, cáries radioinduzidas, mucosite, alterações do paladar, osteorradiationecrose, infecções e trismo (Maxymiw, W. G., & Wood, R. E., 1989).

Hipossialia

A saliva tem um papel fundamental na manutenção das condições da mucosa oral devido às suas funções antibacterianas, antifúngicas, em manter a mucosa húmida, manutenção e reparação da mucosa através do fator de crescimento epidérmico, capacidade tampão, função de digestão e a autolimpeza da cavidade oral por movimentos mastigatórios. A função de lubrificação é conseguida através das mucinas, participando estas também, juntamente com a água, na formação do bolo alimentar. A saliva tem também a função de defesa através de proteínas salivares responsáveis pela função imunológica como a IgA, IgM, lactoferrina, lactoperoxidase, proteases, histatinas e lisozimas, que têm uma função germicida, evitando a proliferação de germes estranhos à mucosa oral. Esta participa também na digestão inicial dos alimentos conseguida pela α -amilase, DNase e RNase, bem como na digestão de polissacarídeos como o amido e glicogénio. Outra função de grande importância é a regulação do pH (6,9 aproximadamente) da cavidade oral conseguida através de tampões salivares, bicarbonato e de histatinas que evitam o aparecimento de lesões provocadas pelo aumento excessivo de ácidos e bases (Couto, J. A. D. M., & Lopes, F. F., 2010; Miranda, M. C. G. D., 2012; Bretasi, L. P., Rochai, M. E., Vieira, M. S., & Rodrigues, A. C. P., 2008).

Segundo Kiprian, D., Kaweck, A., Rolski, W., & Michalski, W. (2009), a xerostomia é originada por uma disfunção das glândulas salivares. Já Andersen, S. W., & Machin, D. (1997), consideraram o termo xerostomia para se referirem a alterações qualitativas e quantitativas da saliva.

As principais causas de hipossialia são disfunções de glândulas salivares, doenças sistémicas, radiação na zona de cabeça e pescoço, quimioterapia e alguns tipos de medicação. Em relação a doenças sistémicas podemos considerar Síndrome de Sjögren, SIDA, Diabetes Mellitus, sarcoidose, esclerodermia, lúpus, doença de Alzheimer e doença do enxerto versus hospedeiro. No que toca a doenças relacionadas com a cavidade oral, podemos considerar a parotidite aguda e crónica, sialolitíase, mucocelo e obstrução salivar parcial ou completa. Relativamente à medicação, esta inclui anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, sedativos, anti-histamínicos, anti-

hipertensivos, relaxantes musculares, agentes citotóxicos, drogas anti-parkinsonianas e drogas anticonvulsivantes (Miranda, M. C. G. D., 2012; Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M., 2004; McCarthy GM, 1998).

A boca seca relatada pelos pacientes caracteriza-se pela diminuição ou ausência da produção de saliva, resultado de danos ou enfraquecimento da função das glândulas salivares (Andersen, S. W., & Machin, D., 1997). A redução do fluxo salivar interfere também com a suscetibilidade à cárie, aumentando o risco desta, bem como o de erosão dentária (Couto, J. A. D. M., & Lopes, F. F., 2010).

Relativamente à radiação, é necessário ter em conta que a severidade e duração da xerostomia depende se a área glandular irradiada é unilateral ou bilateral (Chambers, M. S., Rosenthal, D. I., & Weber, R. S., 2007). Atualmente, têm sido desenvolvidas técnicas avançadas de tratamento tal como a radioterapia de intensidade modulada, radioterapia de conformação tridimensional, radioterapia com imagem guiada e terapia de prótons. No entanto, apesar de trazerem vários benefícios para o paciente através da redução da frequência e intensidade dos efeitos colaterais da radioterapia convencional, são aparelhos com custo elevado, exigem ao profissional um nível técnico superior e ainda não podem ser utilizadas em todos os pacientes com cancro na zona da cabeça e pescoço (Poirier, P., 2013).

A diminuição de saliva surge nas primeiras semanas de terapêutica e é progressiva. Um dos seus efeitos secundários é a cárie de radiação devido à falta de proteção salivar (Cardoso, Novikoff, Tresso, Segreto & Cervantes, 2005).

A intensidade das alterações degenerativas nas células acinares serosas, que são consideradas as células mais radiosensíveis, aumenta com a dose e tempo de tratamento, ocorrendo necrose se forem utilizadas baixas doses e apoptose no caso de altas doses (Miranda, M. C. G. D., 2012).

Segundo Porter, Scully e Hegarty (2004), doses maiores que 2000 cGy podem levar à interrupção permanente do fluxo salivar quando administrados em dose única, e doses totais recebidas acima de 5.200 cGy, mesmo fracionadas em doses diárias.

Após uma semana do paciente ter começado o tratamento com radiação, ou seja, de ter sido irradiado com pelo menos 10 Gy, a produção de saliva diminui em cerca de 60% a 90% e o paciente sente a saliva mais viscosa, devido à diminuição de células serosas. Se a dose total de radiação for inferior a 25 Gy, o tecido salivar tem capacidade de recuperação. No entanto, se a dose de radiação for elevada (maior que 60 Gy), dá-se um aumento da degeneração e atrofia das glândulas que pode levar à fibrose dos tecidos. A destruição da glândula salivar é permanente em radiações entre 23 e 25 Gy (Miranda, M. C. G. D., 2012).

A prevenção da xerostomia causada pela radioterapia é essencial, pois após esta estar instalada a sua terapêutica é difícil (Buchali, A., Schröder, C., Sidow, D., & Blank, E., 2013) e apesar dos estudos efetuados, ainda não foi encontrado um tratamento realmente eficaz para a disfunção salivar causada pela terapêutica com radiação. Todavia, existem fatores que podem contribuir para diminuir a exposição das glândulas salivares à radiação, tais como a elaboração de um planeamento tridimensional do tratamento, a modulação da intensidade da radiação e a divisão do tratamento em pequenas doses, preservando a função salivar (Miranda, M. C. G. D., 2012).

Para a prevenção e tratamento desta, é necessário diminuir a exposição da glândula na terapêutica com radiação, explicar ao paciente a importância da ingestão de líquido, bem como uma dieta alimentar equilibrada e mole, evitar alimentos muito duros, secos e açucares. Deve também ser evitado o consumo de bebidas alcoólicas e tabaco (Feio, M., & Sapeta, P., 2005; Salazar, M., Victorino, F. R., Paranhos, L. R., Ricci, I. D., Gaetti, W. P., & Caçador, N. P., 2009). É também recomendado bochechar frequentemente com água, sugar um cubo ou pedaços de gelo e chupar rebuçados sem açúcar (Poirier, P., 2013).

O ácido cítrico, encontrado em algumas frutas e pastilhas ácidas, também poderia ser uma opção devido à sua acidez ser bastante estimuladora do fluxo salivar, mas verificou-se que não era vantajoso devido ao seu poder de corrosão no esmalte dentário (Andrews, Griffiths, 2001).

Não menos importante é também a aplicação de um agente radioprotetor, como por exemplo a amifostina, de forma a conceder uma citoproteção para as glândulas

salivares, reduzindo a hipossalivação causada pela radioterapia (Miranda, M. C. G. D., 2012). No entanto, estes têm algumas desvantagens como o seu custo elevado, a administração é subcutânea ou intravenosa e têm alguns efeitos colaterais (Poirier, P., 2013) como náuseas, vômitos, hipotensão e uma hipocalcemia transitória, devido à inibição da libertação de hormonas da paratiróide. A variação da dose deve estar entre 200 a 340mg/m² por dia, administrada em infusão de 5 a 7 minutos e deve ser administrada entre 15 a 30 minutos antes do tratamento com radiação. Antes do uso desta, deve ser administrado um antiemético, garantir a hidratação do paciente e mantê-lo em decúbito dorsal em posição supina. O que está na base da ação deste fármaco são as alterações fisiológicas entre as células tumorais e normais, que por sua vez interferem no transporte seletivo do fármaco para o interior destas, reduzindo a lesão mutagénica (Vieira, A. C. F., & Lopes, F. F., 2010).

Quando a opção terapêutica tem o objetivo de estimular a produção de saliva, a opção mais utilizada consiste na administração de um sialogogo, como a pilocarpina. Esta deve ser tomada 5mg via oral, três a quatro vezes ao dia, um dia antes até ao fim do tratamento (Silverman Jr, S., 1999). Apesar da sua eficácia, esta pode ter alguns efeitos secundários como sudorese, rubor, rinite e aumento da motilidade do intestino e da bexiga (Poirier, P., 2013). Contra indicações para este tratamento incluem asma, hipertensão, doenças cardíacas e glaucoma de ângulo fechado (Almeida, J. P., & Kowalski, L. P., 2010), insuficiência cardíaca, asma brônquica, hipertireoidismo e Doença de Parkinson (Pereira, P. S. G., Chone, C. T., Sampaio, M. P. A., & Crespo, A. N., 2012), obstrução do trato urinário, úlcera péptica, espasmos gastrintestinais, e hipersensibilidade à droga. (Neto, C. B., & Sugaya, N. N., 2008).

Deste modo, deve ser feita uma avaliação médica antes do tratamento, fazer uma medição da pressão arterial antes do tratamento, avaliando os fatores de risco e doenças sistémicas presentes. Nos pacientes nos quais é impossível a administração da pilocarpina por doença sistémica, pode-se recorrer ao uso de substâncias tópicas para alívio sintomático (Neto, C. B., & Sugaya, N. N., 2008; Almeida, J. P., & Kowalski, L. P., 2010).

Quando a estimulação salivar não é possível, ou seja, não existir função salivar, podem ser usados substitutos salivares, nomeadamente salivas artificiais. No entanto, apesar de

estas serem bastante utilizadas, não têm alguns componentes importantes da saliva natural que contém água, eletrólitos, matriz elaborada de microrganismos e macromoléculas. Estas podem classificadas em soluções iônicas aquosas, soluções iônicas aquosas e preparações de CMC, soluções que contêm mucina, agentes glicoproteicos e géis que contêm enzimas. Estão disponíveis em spray, drageias e gel, devendo ser utilizados frequentemente, antes e depois das refeições (Andrews & Griffiths 2001; Feio, M., & Sapeta, P., 2005).

Mucosite

A mucosite oral é um dos efeitos adversos mais frequentes dos pacientes que recebem tratamento antineoplásico, manifestando-se praticamente em todos (entre 90 e 97%) os pacientes (Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. C. K., 1998). Esta é definida por: condição inflamatória da mucosa que se manifesta através de eritema, ulceração, hemorragia, edema, dor (Kelner & Castro, 2007), desconforto, disfagia e debilidade sistêmica (Franceschini, Jung & Amante, 2003).

Grau de mucosite	Tipo de evento
0	Nenhum
1	Eritema da mucosa
2	Placas pseudomembranasas, menores que 1,5 cm de diâmetro, não contíguas
3	Pseudomembranasas confluentes, maiores que 1,5 cm de diâmetro, em geral placas contíguas
4	Necrose e/ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma

Tabela 2 – Classificação dos graus de mucosite (Fonte: Lopes, C. D. O., Mas, J. R. I., & Zângaro, R. A., 2006).

Esta é constituída por quatro fases: fase inflamatória/vascular, fase epitelial, fase ulcerativa/bacteriológica e fase de reparação (Sonis, S. T., 1998). O eritema é a primeira forma de manifestação, seguido da formação de placas brancas descamativas, que causam dor ao toque. Seguidamente é formada uma pseudomembrana e ulceração, resultantes de exsudado fibrinoso e crostas epiteliais (Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. C. K., 1998). Segue-se a fase de maior desconforto para o paciente, quando a mucosa oral se torna ulcerada devido à falta de tempo para a recuperação das áreas eritematosas ou pseudomembranasas, perdendo o seu revestimento e expondo o tecido conjuntivo subjacente (Simões, C. A., de Castro, J. F. L., & Cazal, C., 2011).

A dor severa é caracterizada maioritariamente pela ulceração que é acompanhada muitas vezes de alterações na dieta e até administração parenteral de narcóticos para ação paliativa (Sonis S. T., 1998). A reação aguda mais debilitante para o paciente é a dificuldade a nível da deglutição e ingestão de alimentos, levando muitas vezes à interrupção do tratamento, sendo necessária a utilização de uma sonda nasoestral e hospitalização. (Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Araújo, R., & Segreto, H. R. C. S., 2011). A interrupção do tratamento leva a um aumento do risco de proliferação de células tumorais, dificultando o controlo da doença (Bonan, P. R. F., Lopes, M. A., Alves, F. A., & Almeida, O. P., 2005).

Segundo Franceschini, Jung & Amante (2003), a mucosite oral pode resultar em mielosupressão, citotoxicidade direta dos quimioterápicos, supressão do sistema imunitário e até hiperreactividade. Podem também surgir infeções oportunistas por *Candida Albicans*, Herpes Simples Vírus, citomegalovírus e varicela zoster devido à diminuição do número de neutrófilos causada pelo tratamento antineoplásico. (Bonan, P. R. F., Lopes, M. A., Alves, F. A., & Almeida, O. P., 2005).

As células da mucosa tornam-se mais predispostas aos efeitos da radioterapia e quimioterapia dependendo de algumas características do paciente oncológico, tais como o consumo de tabaco, idade e doenças crónicas existentes, e do tipo de tratamento. Relativamente a doenças crónicas destaca-se a diabetes, não só devido à alteração dos processos de cicatrização, mas também à degradação do colagénio acelerada pelas metaloproteinases (Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Araújo, R., & Segreto, H. R. C. S., 2011). Num estudo em que participaram 50 pacientes portadores de tumor de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes, observou-se que todos os pacientes diabéticos tiveram que interromper o tratamento e que a diabetes foi um fator agravante da mucosite (Santos, R. C. S., 2010).

Para comparar as várias opções de tratamento relativamente à incidência de mucosite em pacientes oncológicos submetidos a radioterapia, realizou-se um estudo que conclui que 97% dos pacientes revelaram a presença de mucosite para radioterapia em esquema de fracionamento convencional, 100% para pacientes submetidos à radioterapia com fracionamentos alterados (acelerado ou hiperfracionado) e 89% para fracionamento convencional e quimioterapia associados. A radioterapia acelerada revelou-se

determinante relativamente ao grau da mucosite: 53% dos pacientes que apresentaram mucosite graus 3 e 4 foram submetidos a radioterapia com alteração no fracionamento comparando com 34% dos que receberam fracionamento convencional e 43% para aqueles tratados com radioterapia em fracionamento convencional e quimioterapia associados. A incidência de mucosite graus 3 e 4 foi de 47% nos pacientes tratados com fracionamento acelerado ou hiperfracionamento. Nos pacientes que receberam 70 Gy com uma fração diária de 200 cGy durante sete semanas, a incidência foi de 25% (Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Araújo, R., & Segreto, H. R. C. S., 2011).

A mucosite normalmente é transitória e melhora ou desaparece espontaneamente no primeiro mês após a terminação do tratamento (Labbate, R., Lehn, C. N., & Denardin, O. V. P., 2003). Esta normalmente manifesta-se após duas semanas do tratamento, quando são utilizadas doses superiores a 2000 cGy. Em relação à quimioterapia, esta manifesta-se logo alguns dias após o tratamento. No entanto, a mucosite é normalmente transitória, recuperando de forma espontânea após um mês do fim da radioterapia. De qualquer forma, é sempre necessário prevenir ou controlar as sequelas para melhorar a qualidade de vida do paciente (Silva, A. M. A. R. D., 2012).

Apesar das tentativas de prevenir ou tratar a mucosite empregues até ao momento, o tratamento desta é meramente paliativo, procurando aliviar a dor, diminuir a severidade das lesões e prevenir infeções. Vários estudos evidenciam a necessidade de uma boa higiene oral durante o tratamento, pois nos grupos com maior índice de higiene oral a mucosite manifesta-se num grau menos elevado (Ribeiro, S. I. M., 2012). A clorhexidina pode ser bastante útil nesta fase, pois apesar de não evitar o aparecimento da mucosite, ajuda na diminuição na severidade do quadro clínico (Labbate, R., Lehn, C. N., & Denardin, O. V. P., 2003).

Segundo a pesquisa de Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M. (2007), intervenções como alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de iodopovidona, enzimas hidrolíticas, amifostina, sulcrafate e antibióticos, mel, higiene oral, analgésicos e anti-inflamatórios mostraram ser bastante eficazes no tratamento da mucosite, apesar de variarem de pessoa para pessoa e dependendo também do tipo de cancro.

Segundo Ribeiro, S. I. M. (2012), o tratamento mais utilizado na mucosite compreende medicamentos como a benzidamina, palifermin e crioterapia.

Nos dias de hoje o laser de baixa potência tem sido referido no tratamento destas lesões, tendo revelado elevada eficácia, evitando a interrupção do tratamento, melhorando a qualidade de vida do paciente (Campos, L., Carvalho, D. L. C., Castro, J. R., & Simões, A. ,2013), acelerando o processo de cicatrização e diminuindo a dor. O efeito do laser consiste essencialmente na estimulação da atividade celular, promovendo a libertação de fatores de crescimento, proliferação de queratinócitos e na angiogénese (Kelner & Castro, 2007).



Figura 1 - Lesão na mucosa oral causada por mucosite de um paciente que tinha recebido 4600 cGy de uma dose total prevista de 6200 cGy, sem quimioterapia concomitante, para tratamento do carcinoma de células escamosas da língua (Fonte: Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E., 2008)

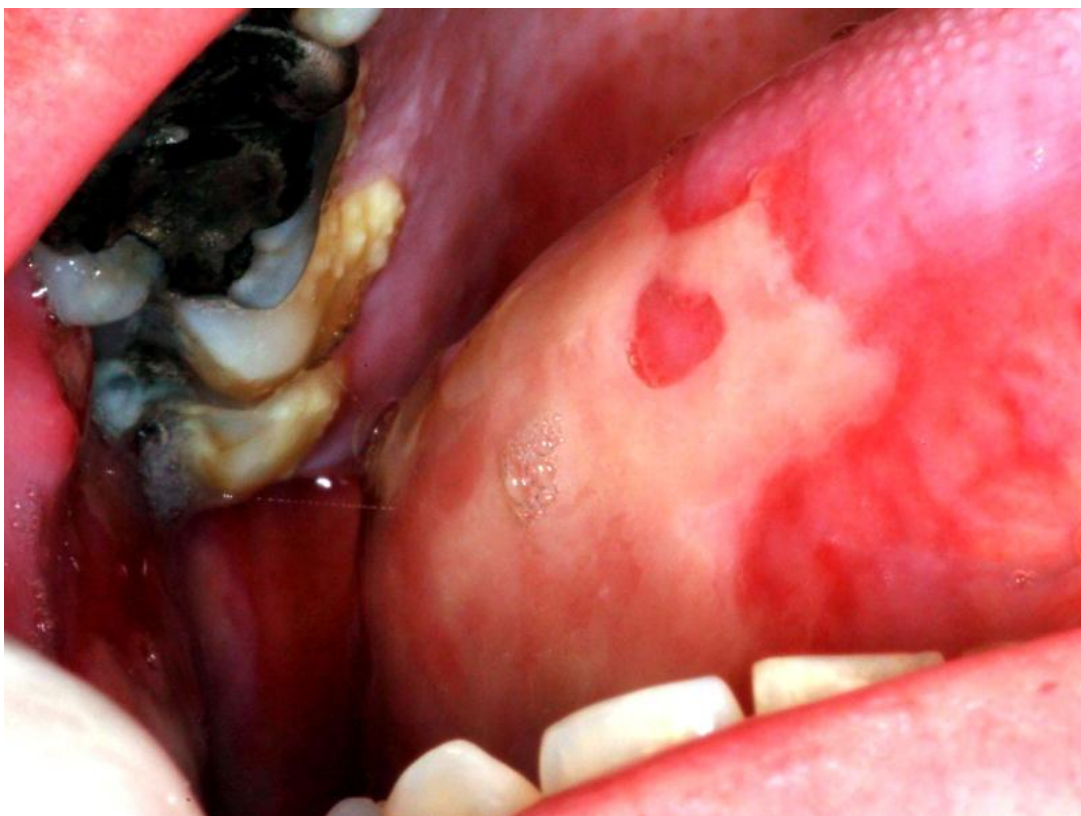


Figura 2 - Úlcera causada por mucosite situada na lingual no mesmo paciente que a Figura 1 (Fonte: Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E., 2008)

Trismo

A radioterapia direcionada à zona de cabeça e pescoço, especialmente no tratamento de neoplasias malignas da cavidade oral localizadas na região retromolar e palato mole, expõem a articulação temporomandibular e músculos da mastigação à radiação. Isto pode levar ao aparecimento de trismo, redução da amplitude de abertura da boca (inferior a 20mm), fibrose dos tecidos e espasmos musculares. O trismo é constituído pela fase inflamatória não específica, fase de fibrose celular e fase de densificação e remodelação da matriz, conduzindo à diminuição ou perda de flexibilidade e extensão dos tecidos. A fibrose, a proliferação anormal de fibroblastos, e os danos provocados nos músculos da mastigação estão relacionados com a redução dos movimentos da mandíbula ou mesmo com a sua perda de função, apesar do mecanismo molecular ainda não ser devidamente conhecido. Esta limitação de mobilidade pode prejudicar o quotidiano do paciente oncológico a vários níveis como na alimentação, higiene oral, fala, inspeção da orofaringe e os tratamentos dentários (Ribas, P. F., Savioli, C., André, M., & Dias, R. B., 2011; Ribeiro, S. I. M., 2012; Silva, A. M. A. R. D., 2012).

O trismo é uma consequência muito frequente relatada por pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, variando bastante em termos de gravidade e frequência. Foi estudado que entre 6 meses a 4 anos após o paciente ter sido irradiado, ocorre diminuição de abertura da boca, e que 5% a 38% dos pacientes vão manifestar a presença de trismo (Ribas, P. F., Savioli, C., André, M., & Dias, R. B., 2011).

Quando à dose de radiação necessária para causar este efeito tardio, não existe um consenso entre estudos. No entanto, sabe-se que o facto de o músculo pterigóideo medial se encontrar no campo de irradiação, o que não é fácil evitar, pode levar à diminuição ou disfunção mandibular. Outros estudos referem que também a irradiação do músculo esternocleidomastoideu é relevante no desenvolvimento desta complicação (Ribas, P. F., Savioli, C., André, M., & Dias, R. B., 2011; Ribeiro, S. I. M., 2012).

A limitação de abertura da boca ocorre muitas vezes antes do tratamento com radiação. Este fato deve-se à dor, localização e volume tumoral. Todavia, é mais comum passado

alguns meses, pois o músculo apresenta resposta lenta, sendo necessária a sua prevenção através de exercícios de fisioterapia complementados por dispositivos como o Therabite. Este é constituído por duas placas que se inserem entre as arcadas superior e inferior da mandíbula, com alças externas. Quando estas alças estão ativadas distanciam as placas, aumentando a amplitude de abertura da boca de forma rápida e eficaz. A eficácia deste dispositivo é condicionada pela motivação do paciente, sintomatologia dolorosa e ansiedade (Ribas, P. F., Savioli, C., André, M., & Dias, R. B., 2011; Ribeiro, S. I. M., 2012).

Apesar destas complicações poderem ser apenas temporárias, o tratamento é normalmente permanente. A avaliação é feita segundo a descrição da sintomatologia do paciente e da medição da abertura da boca através de uma régua milimétrica, registando o valor inicial e no fim do tratamento oncológico (Ribeiro, S. I. M., 2012).

Outros autores defendem que tratamentos para o trismo raramente são eficazes, sendo de especial importância a prevenção desta complicação antes do tratamento com radiação. É aqui que a Radioterapia de Intensidade Modulada apresenta um papel importante, permitindo a redução de doses de radiação nos músculos e da articulação temporomandibular (Torres, B. L. B., 2013).

Os exercícios dos músculos da articulação temporomandibular devem ser postos em prática imediatamente no início do tratamento com radioterapia, permitindo assim manter a abertura de boca e mobilidade. Quando o trismo já está instalado, estes exercícios devem ser intensificados. Podem também ser utilizados abridores dinâmicos de borracha e próteses com molas e faixas para alongamento muscular. No entanto, como foi dito anteriormente, o sucesso deste tratamento está dependente da colaboração do paciente. Para além destes exercícios, é também recomendada a administração de anti-inflamatórios e da pentoxifilina, tendo ação imunomodulatória, inibindo a ocorrência de fibrose após irradiação (Torres, B. L. B., 2013).

É então muito importante a prevenção do trismo, procurando manter a abertura de boca com os valores registados antes do tratamento, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente (Ribeiro, S. I. M., 2012).

Infeções

Os pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos a tratamento antineoplásico estão sujeitos a adquirir infeções que se não forem tratadas inicialmente, podem alastrar-se sistemicamente. Existem três tipos de infeção que ocorrem frequentemente, sendo elas infeções bacterianas, fúngicas e virais (Ribeiro, S. I. M., 2012).

A fragilidade destes pacientes imunossuprimidos associada com a redução do fluxo salivar, constituem fatores de risco para o desenvolvimento destas infeções. Assim, o paciente deve ser avaliado a vários níveis como disfunções endócrinas, lesões na mucosa, higiene oral insuficiente, tratamento prolongado com antibióticos e corticoides (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

Infeção bacteriana

A infeção causada por bactérias na cavidade oral, é frequentemente causada por infeção periodontal ou endodôntica, em que a dor está relacionada com a doença de cárie avançada, sensibilidade da peça dentária à percussão e à temperatura. Outros sinais e sintomas observados incluem lesões na mucosa e gengiva e febre (Ribeiro, S. I. M., 2012).

O tratamento consiste na administração de antibióticos tópicos ou sistémicos. Também foi descrita a prescrição de peróxido de hidrogénio diluído durante um ou dois dias nos casos de infeções bacterianas periodontais. No entanto, o seu uso não deve ultrapassar o período recomendado, pois pode atrasar o processo de cicatrização, desmineralizar o esmalte, induzir xerostomia, favorecendo o aparecimento de infeções fúngicas (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

Infeção viral

As infeções de origem viral mais relatadas na cavidade oral são o herpes simples e herpes zoster. Estas manifestam-se dentro e fora da cavidade oral, nomeadamente no

palato, e comissuras labiais, pela formação de lesões ulceradas, eritema e presença de dor. Estas infecções presentes em pacientes oncológicos em estadio avançado representam uma reativação do vírus latente e não como infecção primária (Ribeiro, S. I. M., 2012). O tratamento consiste na administração de aciclovir 400 mg, dois comprimidos de 200 mg, de 6 em 6 horas, durante cinco dias. Também é descrito na literatura a utilização de laser de baixa potência na fase de cicatrização das lesões herpéticas (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

Infeção fúngica

Devido à atrofia e necrose epitelial provocada por alguns tipos de fármacos e à exposição do tecido conjuntivo à irradiação, os pacientes oncológicos têm maior suscetibilidade para este grupo de infecções. De entre estas, destaca-se pela sua elevada frequência a colonização oportunista por *Candida albicans*, a candidíase oral. Esta pode persistir durante um período prolongado após radioterapia, podendo levar à interrupção do tratamento até a sintomatologia e o processo inflamatório desapareçam. Este fungo pode localizar-se na mucosa jugal, gengiva, palato duro, palato mole, bolsas periodontais e lesões refratárias e manifesta-se por placas esbranquiçadas na língua e na mucosa oral que através da sua raspagem observa-se uma zona ulcerada e dorida. Os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são pH oral baixo, Diabetes Mellitus, xerostomia, mucosite, tabagismo, dietas ricas em hidratos de carbono e radioterapia de cabeça e pescoço (Moreira, M., & Antunes, S., 2010).

O tratamento de infecções fúngicas consiste na administração de antifúngicos tópicos e sistémicos. Os mais utilizados são o fluconazol e anfotericina B, seguidos da nistatina, cetoconazol, itraconazol e clotrimazol. O grupo dos triazóis actua especificamente na parede celular do fungo e inclui o fluconazol, itraconazol e voriconazol (Sena, M. F., Gondim, L. A. M., de Araújo Souza, G. C., Ferreira, M. Â. F., & Lima, K. C., 2009).

O bochecho com peróxido salino de hidrogénio e clorhexidina a 0,12% também podem ser recomendados. Este último deverá ser efetuado duas vezes ao dia, por um período máximo de uma semana, pois a continuidade da sua utilização pode levar à alteração da flora oral, diminuição da velocidade de cicatrização, irritação da mucosa oral,

aparecimento de manchas dentárias, afetar o paladar, reduzir a eficácia da pasta dentífrica e da nistatina e ainda propiciar o desenvolvimento de bactérias, nomeadamente de *Pseudomonas* (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

Hipogeusia

A alteração do paladar pode dever-se a várias condições como fármacos, distúrbios metabólicos, xerostomia, estomatite, infecções orais, fatores endócrinos, radioterapia, quimioterapia, patologias dentárias e fraca higiene oral. Pode ocorrer hipogeusia, redução da sensibilidade para o gosto, ageusia, ausência de sensação gustativa e disgeusia, distorção do gosto (Rocha, É. R. D., 2011).

Também a faixa etária em que o paciente se encontra está relacionada com a perda do paladar. Pacientes menores que 20 anos possuem maior número de papilas gustativas, sendo mais suscetíveis à perda do paladar. Também o tabaco e álcool são fatores que influenciam esta condição. O fato de os pacientes tentarem compensar estas alterações com alimentos ricos em sacarose e aumento da quantidade e número de temperos, pode levar ao aparecimento da cárie de irradiação e aumentar a sintomatologia da mucosite (Silva, A. I. V., 2010).

As alterações ou perda do paladar ocorrem principalmente quando a língua e áreas próximas de recetores gustativos se encontram no campo de irradiação. Devido às papilas gustativas serem radiossensíveis, estas sofrem uma degeneração da sua arquitetura histológica após irradiação. No entanto, esta condição é transitória na maioria dos casos, tendo início na primeira ou segunda semana após início da radioterapia e havendo recuperação um ano após o tratamento, embora possa persistir até cinco anos após radioterapia. A perda de paladar pode ser pontual (4 Gy), 4 meses após o fim da radioterapia, ou permanente (60 Gy). A recuperação do paladar depende da dose de radiação a que o paciente foi sujeito e da sua sensação subjetiva de paladar. Quando estão associados diminuição do fluxo salivar e aumento da viscosidade da saliva, a alimentação do paciente é afetada, provocando astenia, mal estar, desidratação, e perda de apetite, sendo importante o acompanhamento por um nutricionista (Andrade, I. M. C. P. F., 2011; Torres, B. L. B., 2013; Silva, A. I. V., 2010).

Segundo Torres, B. L. B. (2013), na maioria dos pacientes oncológicos o paladar retorna num período de até quatro meses após o tratamento antineoplásico, em que 45%

dos pacientes submetidos à radioterapia apresentaram perda de 10% de peso corporal e 20% dos pacientes perderam até 25% do peso inicial.

O sabor ácido e amargo são os primeiros a ser afetados após o início da radioterapia, seguido do doce e do salgado. A atrofia das papilas surge a partir de doses de irradiação de 1000cGy. Para ocorrer a perda total de paladar são necessárias doses de irradiação de 5000 a 7000 cGy. Se as alterações causadas pela radioterapia forem no tecido epitelial das papilas, a perda de paladar é passageira, se estiverem localizadas ao nível das fibras nervosas, a danificação é definitiva. Dos pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, para além de 75% terem apresentado desordens gustativas, 93% destes manifestavam sensação de boca seca (Torres, B. L. B., 2013).

Conger realizou um estudo em que concluiu que a perda do paladar aumenta fortemente a partir de doses de radiação de 30 Gy (tratamento de três semanas), 2 Gy por fração. Noutro estudo, confirma-se que apenas a partir de 40 Gy se manifesta redução do paladar. Segundo Silva, A. I. V. (2010) esta começa a manifestar-se por volta dos 35 Gy de radiação, sendo todos os sabores afetados, em que o sabor salgado foi o mais prejudicado e perdido logo na primeira semana de tratamento (Silva, A. I. V., 2010).

É recomendada a utilização de próteses ou dispositivos protetores, ajudando a evitar a irradiação das papilas gustativas da língua e glândulas salivares. O tratamento desta complicação não é consensual, no entanto, o reforço da higiene oral, o bochecho com colutórios, a utilização de lubrificantes orais com mucina, carboximetilcelulose e amifostina têm sido as medidas mais utilizadas atualmente. Pode ser também recomendado a utilização de sulfato de zinco tópico 45mg, três vezes ao dia após refeições. Este tratamento deve ser iniciado sete dias após o começo da radioterapia e terminar quatro semanas após o fim da radioterapia. O sulfato de zinco tem mostrado uma eficácia significativa em melhorar a sensibilidade gustativa, bem como na aceleração do processo de reparação (Torres, B. L. B., 2013).

Osteorradionecrose

A osteorradionecrose é considerada uma das complicações de maior gravidade do tratamento com radioterapia na zona de cabeça e pescoço. O osso irradiado fica desvitalizado e exposto, perdendo a integridade da pele e da mucosa, não cicatrizando irreversivelmente. Os fatores considerados de maior risco para o desenvolvimento desta complicação são a dose de radiação utilizada, o estadiamento tumoral, a presença de doenças periodontais e extrações dentárias efetuadas em período inadequado. (Aldunate, J. L. C. B., Coltro, P. S., Busnardo, F. D. F., & Ferreira, M. C., 2010). Algumas doenças sistêmicas como a Diabetes Mellitus, também influenciam o desenvolvimento desta complicação. Relativamente à radioterapia, considera-se que doses superiores a 60 Gy e a infecção secundária difusa ou sistêmica são potenciadoras da ORN e que a radioterapia externa é a mais agressiva para este efeito. No entanto, outros autores defendem que a braquiterapia é a mais prejudicial para o desenvolvimento da doença (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

Os pacientes com osteorradionecrose manifestam geralmente dor local, trismo, halitose, exposição óssea, drenagem de secreção e fistulização para pele ou mucosa (Aldunate, J. L. C. B., Coltro, P. S., Busnardo, F. D. F., & Ferreira, M. C., 2010).

A estrutura mais afetada pela osteorradionecrose é a mandíbula, tanto pelo tipo de suprimento sanguíneo, como pela sua configuração óssea mais densa. Estudos sugerem que está dependente de vários fatores como a dose de radiação e o princípio dos “três H” que inclui hipóxia, hipovascularização e hipocelularização dos tecidos. Ocorre então morte celular e lise de colagénio que iriam promover a síntese e replicação celular, tendo como consequência a necrose das células (Almeida, F. C. S., Cazal, C., Araújo, M. E., Brandão, T., Vaccarezza, G. F., & Da Silva, D. P., 2012).

A osteorradionecrose desenvolve-se frequentemente no primeiro ano após a radioterapia, podendo ter início espontâneo ou tardio e ter sido causado por trauma cirúrgico, relacionados também com a irradiação. Algumas exposições ósseas curam de forma espontânea, outras mantêm-se por mais de três meses, sugerindo osteorradionecrose (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

O exame de eleição para o diagnóstico da ORN é a Tomografia Computadorizada, pois dá indicações sobre o estado e extensão óssea com elevada eficácia permitindo a elaboração de um planeamento cirúrgico adequado (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

GRAU I	Atinge apenas o osso alveolar
GRAU II	Estende-se até ao canal dentário
GRAU III	Ultrapassa o canal dentário ou há fratura patológica ou há formação de fístula

Tabela 3 - Estadiamento da Osteorradionecrose (Fonte: Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

O tratamento da osteorradionecrose é bastante complexo, sendo de extrema importância a sua prevenção. Antes do início do tratamento, o paciente deve adotar várias medidas de reforço da higiene oral, utilizando um colutório com clorhexidina a 0,12% em solução aquosa, flúor tópico e pilocarpina se o fluxo salivar estiver diminuído. É também essencial evitar o consumo de álcool e tabaco e efetuar exodontias de dentes que não possam ser restaurados, pelo menos de duas a três semanas antes do início da radioterapia. Para o tratamento com braquiterapia é aconselhada a utilização de escudos protetores (Azevedo, Â. M. D. S., 2012; Almeida, F. C. S., Cazal, C., Araújo, M. E., Brandão, T., Vaccarezza, G. F., & Da Silva, D. P., 2012).

Outras medidas conservadoras foram sugeridas, tais como a administração de fármacos antioxidantes e antifibróticos, que ajudam a combater as alterações de regulação da proliferação e do metabolismo dos fibroblastos causadas pelos radicais livres de oxigénio libertados pela radiação utilizada na radioterapia. Também a administração de esteroides pré ou pós tratamento parece ser eficaz na diminuição da inflamação inicial e na prevenção de trombose, atrofia e necrose, reduzindo o risco de osteorradionecrose em aproximadamente 96%. Foi também sugerido a administração de outros fármacos como anticoagulantes, analgésicos, AINES, corticoides e antibióticos via parental (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

Quando o tratamento conservador não é possível, em casos avançados de osteorradionecrose, é necessário fazer uma abordagem cirúrgica. Esta inclui desbridamento radical dos tecidos desvitalizados e a melhoria do suprimento sanguíneo aos tecidos remanescentes. Seguidamente, é feita a reconstrução local, podendo ser utilizados retalhos ósseos ou materiais aloplásticos. No caso da mandíbula, o mais frequente é o retalho de tecido ósseo do perónio, seguido da crista ilíaca, omoplata e rádio. Para a reconstrução da maxila são utilizados retalhos da zona antero-lateral da coxa e do rádio (Aldunate, J. L. C. B., Coltro, P. S., Busnardo, F. D. F., & Ferreira, M. C. (2010).

Atualmente tem sido proposta a terapia com oxigénio hiperbárico, pois esta para além de promover a formação de colagénio, tem um efeito bactericida ou bacteriostático. Esta parece ter um efeito positivo em lesões não muito extensas, podendo ser suficiente para o tratamento da osteorradionecrose, evitando a cirurgia mandibular. A fraca utilização desta técnica pode estar relacionada o seu elevado custo e longo tempo de tratamento (Azevedo, Â. M. D. S., 2012).

Também o ozono tem mostrado elevada eficácia no tratamento para a osteorradionecrose devido à sua contribuição no metabolismo e processo de reparação óssea. Nos pacientes medicados com bifosfonatos, a terapia com ozono pode ajudar a controlar a necrose do osso nos sítios de extrações dentárias durante e pós cirurgia, pois estimula a proliferação celular e a cicatrização dos tecidos. Esta tem mostrado também uma elevada taxa de sucesso quando combinada com antibióticos nos casos de mieloma múltiplo (Gopalakrishnan, S., & Parthiban, 2012).

Cáries induzidas por radiação

A cárie induzida por radiação é uma das complicações tardias mais frequentes dos pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia, progredindo rapidamente e sendo bastante destrutiva. Estas são causadas pelos efeitos diretos e indiretos da radiação, podendo ser classificadas em três tipos (Konjhodzic-Prcic, A., Keros, J., Ajanovic, M., Smajkic, N., & Hasic-Brankovic, L., 2010).

Tipo I	Lesão inicial na superfície vestibular na região cervical dos incisivos e caninos Lesão estende-se superficialmente ao redor do colo do dente, posteriormente para as outras faces e geralmente leva à fratura corono/radicular
Tipo II	Lesão cariosa é um defeito superficial generalizado Primeiro afeta a superfície vestibular, posteriormente as superfícies lingual ou palatina das coroas Superfícies proximais são menos afetadas Destrução do esmalte e da dentina generalizado na face vestibular
Tipo III	É menos frequente É caracterizado por desgaste de toda a coroa

Tabela 4 - Tipos de lesão cariosa (Fonte: Ribeiro, S. I. M., 2012).

Até os pacientes que não apresentam cáries há um longo período de tempo, ao serem submetidos à radioterapia podem desenvolver cárie de radiação, principalmente se esta for direcionada à junção amelodentinária. O paciente raramente relata dor aguda, mesmo nas lesões de cárie mais extensas (Ribeiro, S. I. M., 2012). Isto deve-se ao fato da vascularização do tecido pulpar estar diminuída, apresentando fibrose e atrofia (Konjhodzic-Prcic, A., Keros, J., Ajanovic, M., Smajkic, N., & Hasic-Brankovic, L., 2010).

Foram relatadas severas injúrias provocadas pelo Cobalto-60 utilizado em radioterapia, observando-se uma redução significativa na resistência intrínseca do esmalte e da

dentina, nos componentes orgânicos da dentina, na matriz de colagénio, processos odontoblásticos, e na polpa (Martins Guimarães, C. A. R. L. L. A., Raposo, A., Resende Novais, V. E. R. I. D. I. A. N. A., Quagliatto, P. S., & Soares, C. J., 2010).

Fatores que aceleram o desenvolvimento de cáries são a diminuição do fluxo salivar derivada da radiação, higiene oral insuficiente e efeito direto da própria radiação nas peças dentárias, levando à descalcificação. Também a mudança de hábitos alimentares causados frequentemente pela disgeusia, podem levar o paciente a adotar uma dieta mais macia e doce, aumentando o risco de cárie (Carvalho, L. M. N. P. D., 2013). As lesões de cárie ativas causadas por irradiação da cabeça e pescoço são visíveis após 3 meses de radioterapia e lesões dentárias de maior gravidade são visíveis um ano após a terapia de radiação, localizando-se maioritariamente em redor das margens cervicais (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

Em relação ao tratamento, este é composto por várias vertentes: aconselhamento dietético, evitando alimentos viscosos, açúcares e outros hidratos de carbono fermentáveis; promoção de uma higiene oral adequada, utilizando uma pasta dentífrica que contenha flúor, duas vezes ao dia, bem como soluções de 0,05% de fluoreto de sódio ou outros produtos que não possuam irritantes da mucosa oral, diariamente; mascar pastilhas elásticas com xilitol diariamente; a utilização de produtos que promovam a remineralização como fosfato de cálcio usado diariamente, bem como a ingestão de leite; fazer destartarizações em intervalos recomendados pelo médico dentista e, em pacientes com elevado risco de cárie, é recomendada a aplicação de flúor 0,2% em gel semanalmente ou a aplicação profissional de verniz de flúor (Ribeiro, S. I. M., 2012).

Neiva, N. A. (2010) relatou que o bochecho com clorhexidina a 0,12% ajuda na recuperação da resistência coesiva da dentina coronária irradiada e o fluoreto de sódio a 0,05% ajuda a manter as propriedades mecânicas do esmalte irradiado semelhantes ao do esmalte não irradiado.

Para a recuperação de um equilíbrio da microflora oral, são aconselhadas salivas artificiais com flúor e sialogogos como a pilocarpina 5 mg, via oral, três a quatro vezes ao dia, um dia antes até ao fim do tratamento. As visitas ao médico dentista durante o

tratamento com radiação devem ser frequentes, de seis a oito semanas, bem como a profilaxia com flúor. As restaurações dentárias devem ser feitas após a radioterapia com ionómero de vidro ou resina de dual-cure, evitando a amálgama (Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P., 2011).

CONCLUSÃO

O cancro é um problema de saúde mundial cuja incidência tende a aumentar ao longo dos anos. Os tratamentos antineoplásicos, nomeadamente a radioterapia, têm mostrado ser eficazes na melhoria da sobrevida dos pacientes. No entanto, estruturas saudáveis podem ser atingidas, provocando complicações agudas e/ou crónicas que dependem do volume e local irradiado, da dose total de radiação, do fracionamento e da história clínica do paciente oncológico. Referente ao cancro de cabeça e pescoço, as complicações mais frequentes incluem hipossialia, mucosite, trismo, infeções, alterações no paladar, osteorradionecrose e cáries induzidas por radiação. Estas complicações afetam significativamente a qualidade de vida do paciente, o seu estado psicológico e social, bem como o decorrer do tratamento.

Atualmente, apesar de se verificar um grande avanço tecnológico, estes efeitos adversos continuam a ser comuns, sendo necessário e imprescindível o acompanhamento multidisciplinar destes pacientes, incluindo o Médico Dentista. Este deve então estar presente em todas as fases do tratamento, incluindo no diagnóstico e tratamento ou prevenção destas complicações.

BIBLIOGRAFIA

- Adão, R., de Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C. (2013). Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. doi:10.1016/j.repc.2012.11.002
- Aldunate, J. L. C. B., Coltro, P. S., Busnardo, F. D. F., & Ferreira, M. C. (2010). Osteorradionecrose em face: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento:[revisão]; Osteoradionecrosis in face: pathophysiology, diagnosis and treatment:[review]. *Rev. bras. cir. plást*, 25(2), 381-387.
- Almeida, F. C. S., Cazal, C., Araújo, M. E., Brandão, T., Vaccarezza, G. F., & Da Silva, D. P. (2012). Tratamento conservador de osteorradionecrose de mandíbula: equidade e racionalização de recursos-relato de casos. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 16(1), 63-70. doi:10.4034/RBCS.2012.16.01.10
- Almeida, J. P., & Kowalski, L. P. (2010). Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(5), 659-662.
- Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., & Bjordal, K. (2013). Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.008
- Andersen, S. W., & Machin, D. (1997). Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Oral oncology*, 33(2), 146-147.
- Andrade, I. M. C. P. F. (2011). *Implantologia em pacientes oncológicos*. Dissertação de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Andrews, N., & Griffiths, C. (2001). Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Australian dental journal*, 46(3), 174-182.
- Azevedo, Â. M. D. S. (2012). *Enquadramento da Osteorradionecrose na consulta de Medicina Dentária*. Dissertação de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

- Barros, C. D. S. (2010). *Estudo, avaliação e otimização em radioterapia-IMRT*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Portugal.
- Berger, A. M. & Kilroy, T. J. (1997). Oral complications. In: Devita, S.H. et al. *Cancer: principles and practice*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p.2714-2724.
- Bernier, J., *et al.* (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(19), 1945-1952. doi:10.1056/NEJMoa032641
- Bonan, P. R. F., Lopes, M. A., Alves, F. A., & Almeida, O. P. (2005). Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol*, 51(3), 235-42.
- Bretasi, L. P., Rochai, M. E., Vieira, M. S., & Rodrigues, A. C. P. (2008). Fluxo Salivar e Capacidade Tamponante da Saliva como Indicadores de Susceptibilidade à Doença Cárie. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 8(3). doi:10.4034/1519.0501.2008.0083.0006
- Buchali, A., Schröder, C., Sidow, D., & Blank, E. (2013). Influence of the Radiation Dose to Salivary Glands on Xerostomia in Patients with Head and Neck Carcinomas. *Journal of Cancer Therapy*, 4, 188-194. doi:10.4236/jct.2013.41028
- Caielli, C., Martha, P. M., & Dib, L. L. (1995). Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento; Oral damage of radiotherapy: preventive dentistry and treatment. *Rev. bras. cancerol*, 41(4), 231-41.
- Campos, L., Carvalho, D. L. C., Castro, J. R., & Simões, A. (2013). Laserterapia no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia: relato de caso; Laserphototherapy on treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: case report. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*, 67(2), 102-106.
- Cardoso, M. D. F. A., Novikoff, S., Tresso, A., Segreto, R. A., & Cervantes, O. (2005). Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras*, 38(2), 107-15.
- Carvalho, H., & Gonçalves, J. (2001) Epidemiologia, Etiopatogenia, Diagnóstico e Estadiamento Clínico. *Instituto Nacional de Câncer (INCA)*. Disponível em 12 de Agosto de 2013, em http://www1.inca.gov.br/pqrt/download/tec_int/cap4.pdf

- Carvalho, L. M. N. P. D. (2013). *Estudo da influência da radiação ionizante na tração diametral de cimentos de ionômero de vidro*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Odontologia – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.
- Chambers, M. S., Rosenthal, D. I., & Weber, R. S. (2007). Radiation-induced xerostomia. *Head & neck*, 29(1), 58-63.
- Couto, J. A. D. M., & Lopes, F. F. (2010). A influência da faixa etária na velocidade do fluxo salivar em adultos. *RFO UPF*, 15(2), 135-138.
- Dias, M. J. S. (2010). *Radioterapia convencional vs radioterapia de intensidade modulada no tratamento multidisciplinar do Cancro Oral. O Estado da arte*. Dissertação de Mestrado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.
- Dib, L. L., Gonçalves, R. D. C. C., Kowalski, L. P., & Salvajoli, J. V. (2000). Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia; Multidisciplinary approach to the oral complications of radiation therapy. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*, 54(5), 391-6.
- Dobbs, J., Barrett, A., & Ash D. (1999). *Practical radiotherapy planning*. London: Arnold.
- Dreizen, S. (1990). Description and incidence of oral complications. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. v. 9, p.11-15.
- Faria, I. (2012). *Controlo da Qualidade em Radioterapia Externa*. Monografia para Especialização em Radioterapia, Instituto Politécnico do Porto, Portugal.
- Feio, M., & Sapeta, P. (2005). Xerostomia em cuidados paliativos. *Acta Médica Portuguesa*, 18(6), 459-65.
- Franceschini, C., Jung, J. E., & Amante, C. J. (2003). Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea; Oral mucositis in post-chemotherapeutic patients undergoing bone marrow suppression. *Rev. bras. patol. oral*, 2(1), 40-43.
- Fripp, J. C., Facchini, L. A., & Silva, S. M. (2012). Caracterização de um programa de internação domiciliar e cuidados paliativos no Município de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil: uma contribuição à atenção integral aos usuários com

- câncer no Sistema Único de Saúde, SUS. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 21(1), 69-78. doi:10.5123/S1679-49742012000100007
- Galbiatti, A. L. S., Padovani-Junior, J. A., Maníglia, J. V., Rodrigues, C. D. S., Pavarino, É. C., & Goloni-Bertollo, E. M. (2013). Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 79(2), 239-247. doi:10.5935/1808-8694.20130041
- García-Hernández, D., Lárraga-Gutiérrez, J. M., & Ballesteros-Zebadúa, P. (2011). Comparación entre factores de salida de campos de radiocirurgía estereotáctica medidos con diferentes dosímetros de película. *Comparación entre factores de salida de campos de radiocirurgía estereotáctica medidos con diferentes dosímetros de película*, 16(S 2), 79-82.
- Geraldes A. M., Jardim Júnior, E. G., Campos M. J. A., et al. (2009). Ocorrência de Porphyromonas gingivalis na microbiota bucal de pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço. *Rev Odontol Araçatuba*, 30(Supl 1):41.
- Gomes Lôbo, A. L., & Martins, G. B. (2009). Consequências da Radioterapia na Região de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão da Literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), 251-255.
- Gopalakrishnan, S., & Parthiban, (2012). S. Ozone-a new revolution in dentistry. *J.Bio.Innov* 1(3), pp:58-69. Disponível em 24 de Outubro de 2013 em <http://www.jbino.com/docs/JBINO12038.pdf>
- Grant S., & Lin P. S. (1997). Radioprotectors. In: Bertino JR. *Encyclopedia of cancer*. San Diego: Academic Press, p.1459-70
- Henriques, A. C. G., Casal, C., Lins, R. C., & de CASTRO, J. F. L. (2011). Análise Morfológica da Mucosa Oral de Ratos Submetida à Carcinogênese Experimental pelo Óxido de Nitroquinolina (4NQO) doi:10.4034/PBOCI. 2011.111. 02. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 11(1).
- Instituto Nacional de Estatística. (2012). Taxa de anos potenciais de vida perdidos por tumores malignos por 100000 habitantes (N.º) por Local de residência (NUTS – 2002) e Sexo. *Instituto Nacional de Estatística (INE)*. Disponível em 4 de Agosto de 2013, em

http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0003824&contexto=bd&selTab=tab2

- Instituto Português de Oncologia do Porto. (2012). Comunicação à imprensa 2012 - Serviço de Radioterapia do IPO-Porto realiza tratamento de vanguarda na Península Ibérica. *Instituto Português de Oncologia do Porto*. Disponível em 25 de Agosto de 2013, em <http://ipoporto.pt/comunicacao-e-imagem/notas-de-imprensa/>
- IPOC,FG-E.P.E. (n.d.). Protocolo de diagnóstico, estadiamento, tratamento e follow up de tumores de cabeça e pescoço - Grupo multidisciplinar de tumores de cabeça e pescoço do IPO de Coimbra. *Centro Regional de Oncologia de Coimbra*. Disponível em 15 de Setembro de 2013, em <http://www.croc.min-saude.pt/NR/rdonlyres/82A8AF5F-D8B2-4AEC-A1D9-AB5C21B755A6/24554/Protocolodediagn%C3%B3sticoestadiamentotratamentofollo.pdf>
- Joaquim, A. F., Ghizoni, E., Tedeschi, H., Pereira, E. B., & Giacomini, L. A. (2013). Stereotactic radiosurgery for spinal metastases: a literature review. *Einstein (São Paulo)*, 11(2), 247-255.
- Kalil Filho, R., Hajjar, L. A., Bacal, F., Hoff, P. M., Diz, M. D. P., & Galas, F. R. B. G. (2011). I Diretriz brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96(2), 01-52. doi:10.1590/S0066-782X2011000700001
- Kelner, N., & Castro, J. F. L. D. (2007). Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol*, 53(1), 29-33.
- Kiprian, D., Kaweck, A., Rolski, W., & Michalski, W. (2009). The impact of xerostomy on the quality of life in irradiated patients with head and neck cancer. *Nowotwory Journal of Oncology*. Disponível em 5 de Setembro de 2013, em <http://www.nowotwory.edu.pl/pobierz.php?lang=en&id=1960>
- Konjhodzic-Prcic, A., Keros, J., Ajanovic, M., Smajkic, N., & Hasic-Brankovic, L. (2010). Incidence of radiation caries in patients undergoing radiation therapy in the head and neck region. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 10(3), 489-492. doi:10.4034/1519.0501.2010.0103.0024

- Labbate, R., Lehn, C. N., & Denardin, O. V. P. (2003). Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 69(3), 349-54. doi:10.1590/S0034-72992003000300009
- Lalla, R. V., Sonis, S. T., & Peterson, D. E. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 61-77. doi:10.1016/j.cden.2007.10.002
- Lima, A. A. S. D., Figueiredo, M. A. Z. D., Loureiro, M. S., & Duarte, R. (2001). Radioterapia de neoplasias malignas na região da cabeça e pescoço-o que o cirurgião-dentista precisa saber; Malign tumor radiotherapy of head and neck-information and guidelines to the dental surgeon. *Rev. odonto ciênc*, 16(33), 156-65.
- Lopes, C. D. O., Mas, J. R. I., & Zângaro, R. A. (2006). Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência; Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. *Radiol. bras*, 39(2), 131-136. doi:10.1590/S0100-39842006000200012
- Martins Guimarães, C. A. R. L. L. A., Raposo, A., Resende Novais, V. E. R. I. D. I. A. N. A., Quagliatto, P. S., & Soares, C. J. (2010). Efeito do tratamento endodôntico e da radiação gama do Cobalto-60 na resistência flexural e dureza da dentina radicular humana e bovina. *Horizonte Científico*, 3(1).
- Maxymiw, W. G., & Wood, R. E. (1989). The role of dentistry in head and neck radiation therapy. *Journal (Canadian Dental Association)*, 55(3), 193.
- McCaul, L. K. (2012). Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radio therapy. *Dent Update*, 39(2), 135-8.
- Mendonça, E. F. D., Carneiro, L. S., Silva, J., Silva, C. M. D., & Palmeira, G. B. L. S. (2005). Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer; Oral complications of chemotherapy and radiotherapy in cancer treatment. *Rev. ABO nac*, 13(3), 151-157.
- Miranda, M. C. G. D. (2012). *Bases Bioquímicas do envelhecimento salivar*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Portugal.

- Mitra, D., Choudhury, K., & Rashid, M. A. (2011). Clinical and radiobiological comparison of two palliative regimens of radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a prospective randomized study. *Bangladesh Journal of Otorhinolaryngology*, 17(1), 29-35. doi:10.3329/bjo.v17i1.7620
- Modesto D. F. (2006). *Avaliação das alterações orais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia*. Dissertação de Mestrado, Universidade Vale do Rio Verde, Brasil.
- Monnier, L., Touboul, E., Durdux, C., Lang, P., Guily, S., Lacau, J., & Huguet, F. (2013). Hypofractionated palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer: The IHF2SQ regimen. *Head & neck*. doi:10.1002/hed.23219
- Monsanto, F., Lança, C., Sá, A. C., Coelho, C. M., & Carolino, E. (2013). Influência do tratamento de radioterapia na qualidade de vida dos doentes com cancro de mama. *Saúde & Tecnologia*, (9):40-4.
- Morais D. C. R., Zangrandi M. L., Marques C. L. T. Q., & Marques E. Q. (2013). Carcinoma Adenoide Cístico localmente Avançado de Traqueia Tratado com Radioterapia Associada à Quimioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 59(1), 75-80.
- Moreira, M., & Antunes, S. (2010). *Avaliação e tratamento da candidíase oral em doentes terminais de cancro*. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Murad A. M., & Katz A. (1996). *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Murthy, V., Kumar, D., Budrukhar, A., Gupta, T., Ghosh-Laskar, S., & Agarwal, J. (2013). PP128: Twice-weekly palliative radiotherapy in locally very advanced, incurable head and neck cancers. *Oral Oncology*, 49, S138.
- Neiva, N. A. (2010). *Efeito da clorexidina e flúor na resistência coesiva da estrutura dental irradiada e não irradiada*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.
- Neto, C. B., & Sugaya, N. N. (2008). Tratamento da xerostomia em pacientes irradiados na região da cabeça e do pescoço. *Revista Biociências*, 10(3).

- Niehoff, P., *et al.* (2008). HDR brachytherapy irradiation of the jaw—as a new experimental model of radiogenic bone damage. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36(4), 203-209. doi:10.1016/j.jcms.2008.01.003
- Novaes, P. E. R. S. (1998). Radioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, editores. Bases da oncologia. 1.ed. Sao Paulo: Ed. Marina.
- Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Cassisi, N. J., & Million, R. R. (1997). An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 39(1), 137-148.
- Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. C. K. (1998). Scoring oral mucositis. *Oral oncology*, 34(1), 63-71.
- Pereira, K. C., & dos Santos, C. F. (2011). Micotoxinas e seu potencial carcinogênico. *Ensaio e Ciência*, 15(4), 147-165.
- Pereira, P. S. G., Chone, C. T., Sampaio, M. P. A., & Crespo, A. N. (2012). Xerostomia pós-radioterapia em cabeça e pescoço: tratamento tópico oral com pilocarpina; Topical oral pilocarpine for treatment of xerostomia after radiation therapy in head and neck cancer. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*, 41(4).
- Peterson, D. E. (1992). Oral toxicity of chemotherapeutic agents. In *Seminars in oncology* (Vol. 19, No. 5, pp. 478-491). Independence Square West Curtis Center, STE 300, Philadelphia, PA 19106-3399: WB Saunders CO.
- Poirier, P. (2013). Nursing-led management of side effects of radiation: evidence-based recommendations for practice. *Nursing: Research and Reviews*, 3, 47–57. doi:10.2147/NRR.S34112
- Porter, S. R., Scully, C., & Hegarty, A. M. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(1), 28-46.
- Ribas, P. F., Savioli, C., André, M., & Dias, R. B. (2011). Avaliação da abertura bucal em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. *Odonto*, 19(38), 99-104.
- Ribeiro, S. I. M. (2012). *Alterações na cavidade oral provocadas pelo tratamento de radioterapia em pacientes com cancro de cabeça e pescoço*. Dissertação de

- Mestrado, Faculdade Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Ricci M. D., Piato J. R. M., Piato S., & Pinotti, J. A. (2008). *Oncologia ginecológica: aspectos atuais do diagnóstico e tratamento*. Barueri, SP: Manole.
- Rice, A. M., (1997). *An Introduction to Radiotherapy*. RCN. p. 49-56.
- Rocha, É. R. D. (2011). *Patologia oral nos doentes em cuidados paliativos oncológicos-IPO-Porto*. Dissertação de Mestrado, Faculdade Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Rodrigues H. M., Franzi E. A., & Dedivitis R. A. (2006). A radioterapia e suas implicações nos tratamentos endodônticos. *Revista Brasileira de Cirurgia em Cabeça e Pescoço*;35: 57- 60.
- Rodrigues, M. J. P. (2012). *Avaliação de métodos de cálculo de barreiras de proteção radiológica em instalações de radioterapia externa e braquiterapia*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Faculdade - Universidade de Lisboa, Portugal.
- Rolim, A. E. H., Costa, L. J. D., & Ramalho, L. M. P. (2011). Impact of radiotherapy on the orofacial region and management of related conditions. *Radiologia Brasileira*, 44(6), 388-395. doi:10.1590/S0100-39842011000600011
- Romero, P., Villafranca, E., Rico, M., Manterola, A., Vila, M. T., & Domínguez, M. A. (2009). Radioterapia guiada por imagen. Impacto clínico Clinical impact of image guided radiotherapy. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32(Suplemento 2), 33.
- Rothwell, B. R. (1987). Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *The Journal of the American Dental Association*, 114(3), 316-322.
- Salazar, M., Victorino, F. R., Paranhos, L. R., Ricci, I. D., Gaetti, W. P., & Caçador, N. P. (2009). Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista-Revisão da literatura. *Odonto*, 16(31), 62-68
- Santos, R. C. S. (2010). Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes. *Radiologia Brasileira*, 43(2), 136-136. doi:10.1590/S0080-62342011000600009
- Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Araújo, R., & Segreto, H. R. C. S. (2011). Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 45(6), 1338-1344. doi:10.1590/S0100-39842011000600022

- Scully, C., & Epstein, J. B. (1996). Oral health care for the cancer patient. *European Journal of Cancer. Part B: Oral Oncology*, 32(5), 281-292.
- Sena, M. F., Gondim, L. A. M., de Araújo Souza, G. C., Ferreira, M. Â. F., & Lima, K. C. (2009). Tratamento de candidíase oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. *Revista da AMRIGS*, 53(3), 241-245.
- Sherman, C. D. (1996). Câncer de cabeça e pescoço. In: Hosfeld Dk, Sherman CD, Love RR, Bosch F. Manual de oncologia Clínica 5ª edição. São Paulo, SP: Fundação oncocentro de São Paulo; 193-7.
- Silva, A. I. V. (2010). *Efeito da radiação ionizante sobre o paladar de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço*. Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Brasil. doi:10.1590/S0100-39842011000500007
- Silva, A. M. A. R. D. (2012). *A Radioterapia em Patologia Oncológica de Cabeça e Pescoço*. Dissertação de Mestrado, Faculdade Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Portugal.
- Silveira, A., Gonçalves, J., Sequeira, T., Ribeiro, C., Lopes, C., Monteiro, E., & Pimentel, F. L. (2012). Head and neck cancer: health related quality of life assessment considering clinical and epidemiological perspectives. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(1), 38-48.
- Silverman Jr, S. (1999). Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(2), 122-126.
- Simões, A. R., Eiras, M., & Grillo, I. M. (2012). Desvio de posicionamento em radioterapia para patologias de cabeça e pescoço e próstata: revisão de literatura. *Saúde & Tecnologia*. 2012;(8):24-30.
- Simões, C. A., de Castro, J. F. L., & Cazal, C. (2011). Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 57(1), 23-29.
- Sonis, S. T. (1998). Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral oncology*, 34(1), 39-43.
- Strohl, R. A. (1988). The nursing role in radiation oncology: symptom management of acute and chronic reactions. In *Oncology nursing forum* (Vol. 15, No. 4, p. 429).

- Teixeira, A. L. P. (2011). *Epidemiologia molecular e farmacogenómica do cancro da próstata: estudo de polimorfismos funcionais nos genes EGF e TGF na susceptibilidade, agressividade e desenvolvimento de androgénio-independência*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Portugal.
- Torres, B. L. B. (2013). *Tratamento odontológico para pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço: uma revisão de literatura*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.
- Vieira, A. C. F., & Lopes, F. F. (2010). Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 5(3).
- Villafranca, E., Romero, P., Sola, A., Asín, G., Rico, M., & Vila, M. T. (2009). Image-guided brachytherapy. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 32, p. 51).
- Vissink, A., Burlage, F. R., Spijkervet, F. K. L., Jansma, J., & Coppes, R. P. (2003). Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(3), 213-225.
- Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., & Machado, M. A. A. M. (2007). Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.[online]*, 73(4), 562-568. doi:10.1590/S0034-72992007000400017
- World Health Organization. (2013). Cancer – Fact Sheet N°297, reviewed January 2013. *World Health Organization (WHO)*. Disponível em 16 Agosto 2013, em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>